

ViviRett

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DI
ATTUALITÀ SULLA SINDROME DI RETT

*Con orgoglio
Airett presenta:*



Sommario

INFORETT	
3	Che cos'è la Sindrome di Rett
LETTERA DEL PRESIDENTE	
4	Cari Associati...
LE NOSTRE PUBBLICAZIONI	
5	Presentazione del libro "Checklist di Assessment Globale per la Sindrome di Rett (AGR)"
6	L'uso della realtà virtuale nella riabilitazione della Sindrome di Rett per migliorare la motivazione dell'apprendimento e la motricità dell'arto superiore: uno studio pilota
8	Tutti per uno, uno per tutti: integrazione scolastica in un click (4-ALL)
9	Riparte il corso online di Airett per famiglie, terapisti e insegnanti!
10	Effetti del cammino su tapis roulant e realtà virtuale in soggetti con Sindrome di Rett: uno studio pilota
DAL MONDO DELLA RICERCA	
12	Premio Internazionale Inclusione 3.0
13	Campus Airett 2024: Una Silicon Valley di Innovazione Tecnologica per la Sindrome di Rett
LE NOSTRE PUBBLICAZIONI	
15	Progetto sui disturbi respiratori nella Sindrome di Rett
16	Metodo Delphi: approccio ai problemi respiratori nella Sindrome di Rett
MEETING SCIENTIFICO - Pisa 8-9 novembre 2024	
17	Sindrome di Rett: oltre la terapia genica. Trial clinici in corso e sviluppo di nuove terapie
18	Introduzione e programma
20	Presentazione meeting
Interventi:	
21	Stuart Cobb
22	Michela Fagiolini
23	Raffaele Mazziotti
24	Bianca De Filippis
25	Ilaria Meloni
27	Ferdinando Fiumara
28	Enrico Tongiorgi
30	Angelisa Frasca
31	Andrea Cerase
32	Flavia Antonucci
33	Dario Balestra
34	Simona Capsoni
35	Nicolò Caporale
36	Floriana della Ragione
38	Antonello Mallamaci
39	Maurizio Giustetto
40	Giorgio Medici
41	Isabella Barbiero
42	Alessandra Renieri
DAL MONDO DELLA RICERCA	
45	RSE e ACADIA: insieme per la ricerca
46	Aggiornamenti dal mondo della terapia genica al 03/12/2024
CONVEGNI SULLA SINDROME DI RETT	
47	World Rett Syndrome Congress: 9° Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett
NOTIZIE DAL CENTRO AIRETT	
51	Tecnologia e Ricerca si incontrano: il Centro Airett nella Teach Valley di Barcellona. Airett promuove i suoi progetti a Handimatica
52	L'UNIONE FA LA FORZA Iniziativa a favore di Airett
55	IN MEMORIA DI...
ASSOCIAZIONE	
56	Responsabili regionali
57	Il Consiglio Direttivo e gli organi di controllo Airett
58	SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE
NUMERI UTILI	
59	Centri di riferimento Airett
60	PER ASSOCIARSI AD AIRETT

VIVIRETT

Direttore responsabile: **Marinella Piola - Cristiana Mantovani**
 Redazione: **Vicolo Volto San Luca, 16 - 37122 Verona**
 email: redazione@airett.it - tel. **331.7126109** - www.airett.it
 Editore: Airett (Associazione Italiana Rett)
 V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte - Siena

Registrazione presso il Tribunale di Milano n. 392 del 5/07/97
 Tariffa Associazioni senza scopo di lucro: "Poste Italiane Spa -
 Spedizione in abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L.
 27/02/2004 n° 46) art. 1 - comma 2 - DCB Milano
 Stampa: Tipografia Valsecchi - Erba

Ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista

- inviare il materiale in formato digitale a: redazione@airett.it
- Per informazioni: Cell. 331.7126109

L'AIRETT (Associazione Italiana Rett)

L'AIRETT dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello alquanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine, oltre che finanziare mirati progetti di ricerca, supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata nella creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), una confederazione che riunisce le associazioni dei diversi paesi e che persegue uno scopo comune, ovvero promuovere la conoscenza della Sindrome di Rett, gli scambi/collaborazioni tra ricercatori e associazioni di genitori e anche convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per le famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett. Attraverso la rivista "Vivirett", le newsletter di "Filo diretto" e tramite il proprio sito, aggiorna le famiglie sulle novità riguardanti la malattia. Inoltre per gli associati mette a disposizione esperti per aiutare a trovare soluzioni a problematiche sanitarie/assistenziali/scolastiche.

A Ottobre 2018 a Verona è stato aperto il Centro Airett Ricerca e Innovazione.

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT

Presidente: Cristiana Mantovani;
 Consiglieri: Lara Begnoni, Mirko Brogioni, Emanuele Mucignato, Rosanna Trevisan

DIRETTORE PROGETTI E CENTRO AIRETT

Lucia Dovigo

INCARICHI ESTERNI AL DIRETTIVO

Katerina Bobyrava e Maria Grazia Donato

ORGANO DI CONTROLLO

Roberto Stanghellini

COMITATO SCIENTIFICO

Prof. Maria Paola Canevini (Neuropsichiatra)
 Prof. Rosa Angela Fabio (Psicologa)
 Dott. Tommaso Pizzorusso (Genetista)
 Prof. Alessandra Renieri (Genetista)
 Dott. Marina Rodocanachi (Neurologa/fisiatra)
 Dott. Silvia Russo (Genetista)
 Prof. Edvige Veneselli (Neuropsichiatra)

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:

Validità quota associativa: dal 01/01 al 31/12 di ogni anno
 Rinnovo quota associativa: come da Statuto entro il 28 febbraio di ogni anno. Il pagamento della quota associativa compete al genitore associato che ha diritto a:

- Ricevere la rivista ViviRett;
- Partecipare ai progetti promossi da Airett;
- Partecipare con sconti speciali a convegni e seminari;
- Acquistare con sconti speciali i libri tradotti da Airett;
- Votare per l'elezione del nuovo CD con cadenza triennale.

Per iscriversi ad Airett (Associazione Italiana Rett) compilare il form presente sul sito www.airett.it nella sezione Diventa Socio

(<https://www.airett.it/adesione-soci/>).

Per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative

- **BONIFICO BANCARIO:**
 intestato ad "Airett (Associazione Italiana Rett)"
 IBAN: IT64P0200811770000100878449
- **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**
 C/C n: 10976538 intestato ad "Airett Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"
- **PAGAMENTI ONLINE**
 Stripe e PayPal

Per destinare il "5 per mille" alla nostra Associazione il codice fiscale è il seguente: **9206880527**

Che cos'è la Sindrome di Rett?

La Sindrome di Rett (RTT) è un raro disturbo del neurosviluppo. È stata scoperta per la prima volta nel 1965 dal medico austriaco Andreas Rett, il quale, a seguito di un'osservazione casuale, si rese conto che due bambine mostravano movimenti stereotipati delle mani molto simili tra di loro. Il pediatra dopo aver osservato queste due bambine, attenzionò ulteriori casi simili, pubblicando nel 1966, un articolo all'interno del quale delineava il profilo delle due pazienti; tuttavia i suoi studi vennero ignorati per un lungo periodo di tempo. Oggi la RTT è conosciuta come la seconda causa di ritardo mentale nelle femmine e, a differenza degli altri disturbi dello sviluppo, questa sindrome colpisce quasi esclusivamente le femmine con un'incidenza di 1/10.000 (O'Brien & Yole, 1995); tuttavia, per quanto rappresentino una rarità, sono stati evidenziati casi di insorgenza di tale sindrome anche nel genere maschile (Occhipinti et al., 2000).

Per quanto concerne le modalità di insorgenza della RTT e le caratteristiche sintomatologiche, dopo un periodo di sviluppo prenatale e perinatale apparentemente tipico, tra i 6 e i 18 mesi di vita iniziano a manifestarsi sintomi simili a quelli che rientrano nella categoria diagnostica dei disturbi dello spettro autistico (ASD). L'impronta autistic-like nella RTT è stata nel passato annoverata anche nel DSM IV-R come disordine psichiatrico all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo (American Psychiatric Association (APA) (2000), DSM IV-TR). Nella nuova edizione del nuovo DSM 5, invece, la RTT è stata rimossa dal manuale dei disturbi psichiatrici. Il rationale sottostante a tale rimozione è legato al fatto che i primi sintomi si manifestano a livello cognitivo e sociale, come i bambini con ASD, le bambine con RTT perdono la possibilità di rispondere alle sollecitazioni esterne, iniziano a rifiutare ogni contatto sociale e, se in precedenza avevano acquisito la capacità di parlare, a seguito della fase di regressione, i soggetti con RTT smettono di farlo, perdono vertiginosamente il controllo di mani e piedi, iniziando a presentare comportamenti prettamente stereotipati legati prevalentemente alle mani che vengono serrate, strofinate e portate alla bocca.

In alcuni soggetti con RTT sono presenti irregolarità nella respirazione, anomalie del EEG; oltre il 50% dei soggetti ha avuto almeno una crisi epilettica e un aumento vertiginoso della rigidità muscolare, che potrebbe elicitarne l'insorgenza di atrofie muscolari e difficoltà di deambulazione, scoliosi e infine ritardo nella crescita.

Per quanto concerne l'eziologia della RTT, dopo il 1999 è stata identificata una mutazione nel gene MeCP2 (Ethel CpG-binding protein 2) localizzato nel cromosoma X. Ad oggi, sono stati ulteriormente identificati altri due geni responsabili della sindrome, il CDKL5 E FOXP1. Inoltre, studi recenti hanno individuato una relazione genotipo-fenotipo, ovvero le caratteristiche cliniche della RTT cambiano in funzione della mutazione genetica (Fabio et al., 2014; Fabio, Capri, Lotan, Towey, & Martino, 2018). Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene confermata da esami di genetica molecolare, evitando così di formulare una diagnosi errata di autismo come accadeva frequentemente in passato.

La RTT è caratterizzata da un'ampia eterogeneità di forme oltre alle tipiche:



- Sindrome di Rett classica caratterizzata da quelle bambine che rientrano perfettamente nei criteri diagnostici;
- Sindrome di Rett atipica per tutte le bambine che non rientrano nei criteri diagnostici della sindrome tradizionale (circa il 15% della totalità).

Oltre le forme tipiche, sono state evidenziate circa 5 varianti:

- la variante congenita, o variante di Rolando, in cui il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita (Rolando, 1985);
- la variante con convulsioni ad esordio precoce, o variante di Harefield, caratterizzata da crisi convulsive che si manifestano prima del periodo di regressione (Harefield, 1985);
- le "forme fruste" in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati, l'insorgenza può manifestarsi anche dopo i quattro anni (Hamburg et al., 1986);
- la variante a linguaggio conservato, o variante Zappella, caratterizzata da un decorso clinico più favorevole in cui le bambine recuperano la capacità di esprimersi con frasi brevi e, parzialmente, l'uso delle mani (Zappella, 1992);
- la variante a regressione tardiva, o variante Hagberg, di rarissima osservazione in quanto dopo un primo periodo caratterizzato da un medio ritardo mentale in età scolare, si può evidenziare una regressione e comparire la sintomatologia classica (Hagberg et al., 1994).

La RTT si manifesta secondo quattro stadi. La prima fase (tra i 6 e i 18 mesi circa) distinta da un rallentamento psicomotorio; le bambine iniziano a perdere l'interesse verso le persone e l'ambiente limitrofi. La seconda fase (tra il 1° e il 4° anno di età) è la destabilizzante, in quanto si assiste ad una rapida perdita di tutte quelle capacità acquisite fino a quel momento. Si assiste ad una progressiva scomparsa del linguaggio acquisito, della funzionalità delle mani e iniziano a comparire le prime stereotipie come il tipo "hand washing", insorgono movimenti bruschi e gli scatti involontari, rendendo ingestibile la deambulazione. In questo periodo è facilmente riscontrabile anche l'aprassia (incapacità di coordinare i movimenti). Si possono ulteriormente riscontrare anomalie respiratorie come apnee e iperventilazione, difficoltà di masticazione e deglutizione, bruxismo, agitazione forte irascibilità e disturbi del sonno. In questa fase aumenta l'isolamento. La terza fase (tra il 3° e il 4° anno) è caratterizzata da una fase di prima stabilizzazione, diminuiscono gli atteggiamenti prettamente autistici e viene recuperato il legame circostante perduto nella seconda fase. In questa fase, il livello di attenzione e l'abilità comunicativa presenta un netto miglioramento. In questa fase possono però fare la loro comparsa altri sintomi tipici della malattia, come crisi epilettiche o similepilettiche e la curvatura della spina dorsale (scoliosi o cifosi). La quarta fase inizia dopo i 10 anni; si evidenzia un netto miglioramento dello stato emotivo e relazionale, peggiorano invece le capacità di movimento, i movimenti stereotipati si riducono in termini di frequenza ed intensità.



Cari Associati,

mi rivolgo a ciascuno di voi per un momento di riflessione e di gratitudine.

Questo è stato un anno di intenso lavoro, di grandi difficoltà, di sfide superate e di nuovi traguardi raggiunti grazie all'impegno di tutti coloro che credono profondamente nella nostra missione.

Il lavoro svolto ci ha permesso di rafforzare il nostro sostegno alle famiglie, di accogliere nuovi progetti e di alimentare la speranza che guida ogni nostra azione.

La ricerca e le attività di sostegno alle famiglie sono il cuore pulsante di ciò che facciamo, continuando a cercare nuove strategie e consolidando le collaborazioni con centri di eccellenza e ricercatori di altissimo livello.

È un cammino lungo, ma ogni passo ci avvicina a un futuro in cui potremo finalmente offrire risposte concrete alle nostre amate principesse.

Ogni progetto, ogni evento, ogni traguardo raggiunto è stato possibile grazie al lavoro instancabile del nostro Centro Airett e anche grazie a voi, ai contributi, all'entusiasmo e alla vicinanza.

Per questo Natale è uscito il nostro primo libro, orgoglio del centro Airett che speriamo possa supportare tutte le figure importanti che gravitano intorno alle persone affette dalla Sindrome di Rett.

Non dimentichiamo mai che il nostro cammino è guidato dalle stelle più luminose: le nostre principesse che oggi ci guardano dal cielo.

A loro dedichiamo ogni nostra azione, trovando forza e ispirazione nel ricordo perché la loro luce ci accompagni verso il futuro.

Ringrazio Lucia Dovigo per il continuo supporto e la sua visione sempre puntuale, tutta l'équipe del Centro, il Comitato Scientifico e il mio Direttivo.

Un ringraziamento e un augurio di cuore a ciascuno di voi.

Sostenere Airett significa dare speranza, alimentare sogni e costruire un mondo più giusto per noi famiglie che affrontiamo con coraggio la Sindrome di Rett.

*Cristiana Mantovani
Presidente AIRett*

Con grande orgoglio vi presentiamo:

“Checklist di Assessment Globale per la Sindrome di Rett (AGR)”

di Rosa Angela Fabio, Martina Semino, Samantha Giannatiempo, Michela Perina, Lia Zocca, Emanuela Riccio, Lucia Dovigo e Cristiana Mantovani.

Un libro importante creato da AIRETT e la sua equipe, per supportare professionisti, educatori e caregiver nella valutazione e nel monitoraggio dello sviluppo e dei progressi delle persone con Sindrome di Rett. Frutto dell'esperienza di AIRETT, è il risultato di un lavoro scientifico all'avanguardia che abbiamo reso fruibile con risultati chiari e applicabili nei vari contesti quotidiani.

Uno strumento mirato ad aiutare le persone affette da Sindrome di Rett.

Include una checklist strutturata, denominata AGR Checklist, che affronta diverse aree di abilità essenziali per comprendere le capacità e le necessità dei pazienti con questa sindrome. Queste aree spaziano dalle abilità comportamentali di base a quelle cognitive avanzate, comunicative e motorie, organizzate in dieci macroaree, tra cui abilità neuropsicologiche, motorie fini e grossolane, e autonomie sociali.

La AGR Checklist è stata sviluppata specificamente per assistere professionisti sanitari, educatori e caregiver nell'identificazione e nel monitoraggio delle tappe dello sviluppo e nella valutazione delle abilità funzionali in diversi contesti di vita, tra cui casa, scuola e centri di riabilitazione.

Attraverso la sua struttura gerarchica, la checklist consente un monitoraggio dettagliato del progresso delle abilità, supportando piani di intervento personalizzati e mirati a migliorare la qualità della vita e l'autonomia delle persone con Sindrome di Rett.

Ogni genitore, caregiver, educatore, insegnante e chiunque affianchi una persona speciale con Sindrome di Rett ... ci auguriamo lo legga.

Facciamoci un regalo speciale!



Inquadra il QR Code per acquistare il libro

L'uso della realtà virtuale nella riabilitazione della Sindrome di Rett per migliorare la motivazione dell'apprendimento e la motricità dell'arto superiore: uno studio pilota

Martina Semino,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

Annunciamo con piacere che è stato pubblicato, sulla rivista scientifica internazionale *Life Span and Disability*, un articolo scritto dall'equipe del Centro Airett. Lo studio riguarda un progetto di ricerca concluso circa un anno fa, riguardante la riabilitazione della funzionalità dell'arto superiore attraverso la realtà virtuale (VR). Lo scopo del presente studio era duplice:

a. valutare se l'esercizio fisico e l'apprendimento, abbinati all'uso della realtà virtuale, siano moti-

vanti e positivi per soggetti con Sindrome di Rett;

b. esaminare se la velocità della reazione motoria sia più alta in un ambiente reale o virtuale.

Sono state reclutate 7 ragazze, dai 5 ai 38 anni, tutte nella fase 3 o 4 della malattia. Le partecipanti sono state valutate dai professionisti del centro, attraverso la scala di Downs che analizza la funzionalità manuale e la scala RARS che individua il grado di severità clinica della sindrome. Sono state poi eseguite

3 sessioni in 3 giorni consecutivi presso il Centro Airett, in cui ogni bambina doveva svolgere un'attività di raggiungimento e tocco di un oggetto specifico, in 3 condizioni:

1. Condizione concreta: la bambina doveva raggiungere e toccare un oggetto reale posto di fronte a lei;

2. Condizione bidimensionale: la bambina doveva raggiungere e toccare un oggetto bidimensionale in un ambiente virtuale, visibile su un pc di fronte a lei;

3. Condizione tridimensionale: la bambina doveva raggiungere e toccare un oggetto tridimensionale posto in un ambiente virtuale, visibile su un pc di fronte a lei.

Nell'ambiente virtuale della terza condizione, un software ad hoc ha permesso un'interazione tra la bambina e l'ambiente virtuale. Il software permetteva il riconoscimento delle articolazioni e dei segmenti corporei (skeleton) attraverso la webcam del computer e forniva un feedback visivo in risposta ad un movimento specifico (in questo caso l'estensione del gomito per raggiungere l'oggetto virtuale).

Durante le sessioni sono stati raccolti dati sulla performance motoria e su aspetti comportamentali. La motricità è stata valutata analizzando la velocità del movimento, il tempo necessario a iniziare il movimento, la distanza raggiunta con la mano nello spazio. L'aspetto comportamentale è stato indagato attraverso l'Indice di Felicità, un indice che raccoglie informazioni su



espressione facciale, direzione dello sguardo, movimenti del corpo, reazioni fisiologiche di attivazione emotiva, il tutto attraverso una videoregistrazione del volto e del corpo della bambina durante le sessioni.

I risultati hanno portato a vedere che nell'ambiente virtuale le partecipanti erano maggiormente motivate a eseguire il gesto motorio e più coinvolte emotivamente. Anche la velocità di movimento è stata maggiore nella condizione di VR tridimensionale rispetto al concreto e al bidimensionale. Inoltre, un dato di cui tenere conto è che le ragazze hanno effettuato un movimento di ampiezza maggiore per raggiungere gli oggetti nella condizione concreta, rispetto alle condizioni virtuali; questo probabilmente è dovuto al fatto che le ragazze sono sempre state abituate e allenate a guardare e toccare oggetti reali posti davanti a sé.

Confrontando i risultati con uno studio precedente di Mraz et al. (2016), entrambi dimostrano la comprensione dell'effetto del movimento e dell'animazione nell'ambiente virtuale. Il lavoro di Mraz et al. (2016) ha evidenziato che la VR aumenta la motivazione e influisce sugli stereotipi degli arti superiori. Questo studio attuale mostra miglioramenti nei tempi di attivazione e nell'attenzione cognitivo/motoria durante le sessioni virtuali, fondamentali per la riabilitazione motoria nella RTT. Entrambi gli studi suggeriscono il potenziale utilizzo della VR nella riabilitazione della RTT. Tuttavia, la presente ricerca ha limiti dovuti alla piccola dimensione del campione, è quindi necessaria cautela nell'interpretazione dei dati. Nonostante ciò, essendo la RTT una malattia genetica rara, la raccolta di dati con caratteristiche simili è complessa. L'obiettivo de-

gli studi pilota è, infatti, fornire dati guida per futuri studi di efficacia su larga scala. In conclusione, considerando la complessità della RTT e la limitata conoscenza sui metodi per implementare la VR, questo studio pilota rappresenta una fase significativa nella ricerca, suggerendo che l'apprendimento in un ambiente VR sia più motivante per i pazienti con RTT rispetto a un ambiente concreto.

Questo studio pilota è un primo passo nell'esplorazione delle potenzialità della VR e della sua applicazione nella RTT, che offre supporto alla fattibilità del suo uso in riabilitazione e indicazioni per pianificare studi di efficacia più ampi. ■



Inquadra
il QR Code
per l'articolo
integrale



Martina Semino è neuropsicomotricista, laureata presso l'Università degli studi di Genova. Terapista formata nella Comunicazione Aumentativa Alternativa (scuola Benedetta D'intino e corso primo livello Pyramid). Ha svolto e concluso il master di primo livello sull'analisi applicata del comportamento presso l'università degli studi di Parma, conseguendo il titolo di Terapista Analista del comportamento. Ha conseguito la laurea magistrale in Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate presso l'Università di Parma. È anche insegnante di massaggio infantile. Lavora come terapeuta presso il Centro AIRett, sulla riabilitazione cognitiva/comunicativa e motoria dell'arto superiore e come neuropsicomotricista presso il centro di apprendimento TICE.

Tutti per uno, uno per tutti: integrazione scolastica in un click (4-ALL)

Martina Semino,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

L'importanza della tecnologia nell'implementare la motivazione all'apprendimento nella Sindrome di Rett (RTT) risiede nella sua capacità di fornire strumenti e risorse personalizzati che possono coinvolgere i pazienti e migliorare il loro interesse e impegno nel processo di apprendimento. Poiché i pazienti con RTT possono avere difficoltà nell'interagire con il loro ambiente e possono sperimentare ritardi nello sviluppo cognitivo e motorio, la tecnologia può essere un mezzo efficace per stimolare l'apprendimento e facilitare l'acquisizione di nuove abilità.

Click4all è un kit ideato e realizzato da Fondazione Asphi, pensato per chi ha una disabilità motoria o cognitiva complessa e che non è in grado di utilizzare le interfacce standard come mouse, tastiera o schermo touch. Con Click4all è, infatti, possibile utilizzare i diversi dispositivi informatici (computer, tablet, smartphone),



creando tastiere e mouse personalizzabili e adattabili alle capacità della persona.

L'obiettivo principale di questo studio era esaminare se il Click4all, inserito nel potenziamento cognitivo e motorio del paziente con RTT in

attività laboratoriali di piccolo gruppo, potesse aumentare il livello di interazione sociale dei pazienti con RTT con i loro compagni di classe in un ambiente scolastico. Le interazioni sociali, le abilità motorie e cognitive e le abilità motorie fini nel



raggiungimento scolastico sono state esaminate in due condizioni (addestramento con e senza Click4all) nel corso di un periodo di 2 anni. I risultati ottenuti hanno dimostrato un aumento del numero di episodi sociali nel tempo tra compagni di classe e pazienti con RTT nel gruppo con Click4all, rispetto al gruppo senza Click4all. I compagni di classe hanno cercato una maggiore interazione con i pazienti con

RTT, attraverso il contatto fisico, il contatto visivo e i sorrisi.

Vi presentiamo, al seguente link, l'articolo integrale pubblicato pochi giorni fa su Frontiers. ■



*Inquadra
il QR Code
per l'articolo
integrale*



Martina Semino è neuropsicomotricista, laureata presso l'Università degli studi di Genova. Terapista formata nella Comunicazione Aumentativa Alternativa (scuola Benedetta D'intino e corso primo livello Pyramid). Ha svolto e concluso il master di primo livello sull'analisi applicata del comportamento presso l'università degli studi di Parma, conseguendo il titolo di Terapista Analista del comportamento. Ha conseguito la laurea magistrale in Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate presso l'Università di Parma. È anche insegnante di massaggio infantile. Lavora come terapeuta presso il Centro AIRETT, sulla riabilitazione cognitiva/comunicativa e motoria dell'arto superiore e come neuropsicomotricista presso il centro di apprendimento TICE.



Riparte il corso online di Airett per famiglie, terapeuti e insegnanti!

Con grande entusiasmo annunciamo che il corso online di Airett, rivolto a famiglie, terapeuti e insegnanti, è ufficialmente ripartito. Anche quest'anno il programma si avvale del prezioso contributo dei professionisti del Centro Airett di Verona, ma con una novità speciale: la partecipazione della prof.ssa Pamela Diener, terapeuta occupazionale e neuroscienziata di fama internazionale, attualmente professoressa presso il Dipartimento di Neuroscienze della Georgetown University Medical School.

La sua esperienza clinica e di ricerca si concentra sull'abilitazione e la riabilitazione motoria e cognitiva nei bambini con disturbi neurologici congeniti e acquisiti, come la Sindrome di Rett.

Nel suo lavoro, la professoressa Diener utilizza ambienti multisensoriali arricchiti e tecnologie avanzate, come la realtà virtuale, per stimolare il controllo motorio, migliorare l'attenzione e favorire l'autonomia nei pazienti. Ha un approccio che combina teoria e pratica, implementando rapidamente i risultati delle sue ricerche nelle terapie cliniche per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Inoltre, ha contribuito con studi pubblicati su riviste scientifiche e partecipato a conferenze internazionali per promuovere strategie innovative nel trattamento della Sindrome di Rett e altri disturbi neurologici.

Diener è anche membro del consiglio dell'International Rett Syndrome Foundation e ha collaborato con numerosi programmi di formazione e progetti di ricerca per avanzare nell'ambito della terapia occupazionale pediatrica. Recentemente ha collaborato con Airett durante il nostro campus intensivo offrendo spunti pratici per sviluppare l'autonomia nei bambini affetti da questa sindrome complessa.

Effetti del cammino su tapis roulant e realtà virtuale in soggetti con Sindrome di Rett: uno studio pilota

Michela Perina,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

È stato pubblicato sulla rivista *Children*, l'articolo sul progetto "Cammino su Treadmill e Realtà Virtuale" svoltosi presso l'Istituto Medea de La Nostra Famiglia a Bosisio Parini (LC). Un sentito ringraziamento alla prof.ssa Rosa Angela Fabio, il cui costante supporto e preziose idee hanno giocato un ruolo fondamentale fin dalle prime fasi di ideazione del progetto.

Il progetto è partito dall'analisi della letteratura per quanto riguarda la riabilitazione motoria nella Sindrome di Rett, in particolare quella del cammino. Le ricerche passate ci dicono che le nostre ragazze hanno alti livelli di sedentarietà e un numero molto limitato di passi giornalieri. Soprattutto se non sono completamente autonome nel cammino e quando raggiungono età avanzate hanno una riduzione del livello di attività motoria. Viceversa, il mantenimento di un buono

stato di attività fisica permette di mantenere le funzionalità e prevenire deformità secondarie.

Proprio riguardo il training del cammino, uno strumento emerso da tempo che può portare benefici è il treadmill o tapis roulant. Il cammino su treadmill, nella Sindrome di Rett, è utile nel ridurre i comportamenti disfunzionali del cammino e migliorare lo schema del passo. Alcuni studi hanno evidenziato che le ragazze sono in grado di adattare la propria velocità a quella del treadmill, fino al raggiungimento della loro velocità massima.

In letteratura sono anche stati trovati studi che ci confermano quanto le nuove tecnologie siano applicabili nella riabilitazione delle nostre ragazze.

Volendo unire il cammino su treadmill e l'uso della tecnologia di realtà virtuale è stata indagata anche quest'integrazione, che è molto

usata per altre patologie neurologiche sia dell'adulto che dell'età evolutiva ma non è ancora stata sperimentata nei soggetti con Sindrome di Rett.

Per il nostro progetto abbiamo utilizzato il GRAIL System della Motek Medical, un treadmill strumentato a doppio nastro, con possibilità di oscillazioni laterali e anteroposteriori e posto di fronte ad uno schermo semicilindrico di 180° e un sistema di audio surround.

L'obiettivo dello studio era quello di valutare la fattibilità dell'uso dello strumento GRAIL nelle ragazze con Sindrome di Rett, esaminare la loro tolleranza allo strumento e ricevere un feedback dal genitore o caregiver riguardo la loro soddisfazione.

Sono state reclutate 9 partecipanti con Sindrome di Rett dai 6 ai 45 anni, che comprendessero il con-



retto di causa effetto e che camminassero autonomamente oppure con lieve sostegno.

Sono stati scelti 3 scenari di gioco:

- lo scenario ONDE del mare, in cui il treadmill oscillava come su una barca per dare una stimolazione propriocettiva;
- Il gioco PONTE che ha fatto camminare le ragazze su diversi tipi di dislivello;
- il gioco SCENARIO NATALIZIO (NEVE) in cui il sottofondo musicale accompagnava una passeggiata in un bosco innevato.

Ogni scenario è stato eseguito 3 volte. Attraverso un'analisi statistica sono stati ottenuti i risultati che hanno mostrato che l'indice di felicità è stato significativamente maggiore nell'unico scenario con la musica, quello della neve, confermando il ruolo che ha la musica nella pratica riabilitativa della Sindrome di Rett.

Il tempo di resistenza nello scenario del ponte è stato maggiore nell'ultima sessione, indicando un adattamento motorio durante le tre sessioni. Il questionario di soddisfazione è stato compilato dai genitori delle partecipanti, con un risultato positivo e l'esperienza con lo strumento è stata valutata come piacevole, non fastidiosa, realistica e immersiva.

Questi risultati sono stati molto incoraggianti. L'obiettivo di valutarne la tolleranza e fattibilità è stato raggiunto. È uno strumento che può essere usato dalle ragazze con Rett e che è stato apprezzato dai caregiver. ■



*Inquadra
il QR Code
per l'articolo
integrale*



Michela Perina è fisioterapista laureata con lode presso l'Università degli Studi di Verona nel 2019 con una tesi sul ruolo del fisioterapista nel trattamento e gestione delle bambine con Sindrome di Rett e delle loro famiglie.

Ha fatto esperienza nell'ambito della riabilitazione respiratoria, pediatrica, neurocognitiva e nella riabilitazione post chirurgica della mano e dell'arto superiore. Fa parte dell'équipe di professionisti del Centro AIReTT Ricerca e Innovazione di Verona.

Bibliografia essenziale

- 1 Downs, J., Leonard, H., Jacoby, P., Brisco, L., Baikie, G., & Hill, K. (2015). Rett syndrome: establishing a novel outcome measure for walking activity in an era of clinical trials for rare disorders. *Disability and rehabilitation*, 37(21), 1992-1996. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.993436>
- 2 Lotan, M., & Hanks, S. (2006). Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome. *TheScientificWorldJournal*, 6, 1314-1338. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.187>
- 3 Layne, C. S., Lee, B. C., Young, D. R., Glaze, D. G., Schwabe, A., & Suter, B. (2018). Temporal Gait Measures Associated With Overground and Treadmill Walking in Rett Syndrome. *Journal of child neurology*, 883073818780471. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/0883073818780471>
- 4 Charles S. Layne, David R. Young, Beom-Chan Lee, Daniel G. Glaze, Aloysia Schwabe & Bernhard Suter (2019): Kinematics associated with treadmill walking in Rett syndrome, *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638288.2019.1674389
- 5 Isaias IU, Dipaola M, Michi M, Marzegan A, Volkman J, et al. (2014) Gait Initiation in Children with Rett Syndrome. *PLoS ONE* 9(4): e92736. doi:10.1371/journal.pone.0092736
- 6 Biffi, E., Beretta, E., Cesareo, A., Maghini, C., Turconi, A. C., Reni, G., & Strazzer, S. (2017). An Immersive Virtual Reality Platform to Enhance Walking Ability of Children with Acquired Brain Injuries. *Methods of information in medicine*, 56(2), 119-126. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0020>



Premio Internazionale Inclusione 3.0

Martina Semino,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

Il "Premio Internazionale Inclusione 3.0", ormai giunto alla settima edizione, è stato istituito dalla cattedra di Pedagogia e Didattica Speciale dell'Università degli Studi di Macerata per valorizzare realtà del territorio nazionale e internazionale considerate come le più rappresentative a carattere inclusivo.

Ogni anno, a questo concorso partecipano tutte le scuole, associazioni, organizzazioni, start up e spin off (nazionali e internazionali) che si distinguono per aver attivato e realizzato percorsi, progetti e brevetti volti all'inclusione di persone con disabilità. Un comitato scientifico appositamente predisposto vaglia il carattere innovativo e inclusivo della proposta, oltre alla sostenibilità e all'impatto sociale della stessa.

Durante la Maker Faire 2023 il nostro progetto, Amélie, è stato individuato da un membro della giuria del Premio Inclusione 3.0. Dopo aver partecipato alle selezioni con la presentazione del progetto e del materiale, siamo stati scelti come vincitori del Premio Inclusione 2024.

Amélie è il primo progetto sviluppato dal centro Airett ricerca e innovazione.

AMELIE Eye Tracking Suite rappresenta un innovativo sistema di potenziamento comunicativo e cognitivo, ideato principalmente per bambine e ragazze affette dalla Sindrome di Rett. Tuttavia, la sua efficacia si estende a tutti i bambini e ragazzi che presentano disabilità complesse. Questo strumento innovativo è progettato per incrementare in modo significativo le

possibilità e le abilità legate all'interazione, al gioco e all'apprendimento. Siamo, ora, arrivati a definire l'utilizzabilità di questo software; ma non è il punto di arrivo, perché quando si fa ricerca, non si smette di lavorare per migliorare e integrare quanto sviluppato con grande determinazione.

Amélie si propone di essere un'alleata per le bambine, dando voce ai loro pensieri e consentendo loro di comunicare, apprendere e giocare nel modo più adatto alle loro esigenze. L'obiettivo principale di Amélie rientra perfettamente nell'obiettivo di "INCLUSIONE", in quanto permette di migliorare la qualità di vita delle pazienti con Sindrome di Rett e promuovere un maggiore livello di integrazione nei vari contesti di vita quotidiana. ■



Martina Semino è neuropsicomotricista, laureata presso l'Università degli studi di Genova. Terapista formata nella Comunicazione Aumentativa Alternativa (scuola Benedetta D'intino e corso primo livello Pyramid). Ha svolto e concluso il master di primo livello sull'analisi applicata del comportamento presso l'università degli studi di Parma, conseguendo il titolo di Terapista Analista del comportamento. Ha conseguito la laurea magistrale in Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate presso l'Università di Parma. È anche insegnante di massaggio infantile. Lavora come terapeuta presso il Centro AIRett, sulla riabilitazione cognitiva/comunicativa e motoria dell'arto superiore e come neuropsicomotricista presso il centro di apprendimento TICE.

Campus Airett 2024: Una Silicon Valley di Innovazione Tecnologica per la Sindrome di Rett

Samantha Giannatiempo,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

PROGETTO REALIZZATO GRAZIE AL CONTRIBUTO DI NAK HUMANITAS STIFTUNG

Il Campus Airett 2024 si è trasformato in una vera e propria "Silicon Valley", dove innovazione e tecnologia si sono fuse per creare opportunità uniche per 15 bambine/i e ragazze/i con Sindrome di Rett, distribuite/i in tre fasce d'età (infanzia, adolescenza ed età adulta). Questo campus, svoltosi dal 24 agosto al 31 agosto 2024 presso l'Agriturismo "I Girasoli" di Lucignano di Arezzo, ha rappresentato un "laboratorio" di tecnologie all'avanguardia, con la partecipazione di famiglie, esperti e volontari.

Immaginate un luogo in cui la sperimentazione e la ricerca scientifica si incontrano con l'attenzione al benessere. Ogni famiglia è stata affiancata da un team di laureandi e laureati in Psicologia dell'Università di Messina e Terapisti della Neuro-psicomotricità dell'Università di Genova. Insieme, hanno creato un ambiente collaborativo, dove le famiglie hanno potuto non solo rilassarsi, grazie alla presenza dell'animatrice Samanta Pardini e condividere esperienze durante i gruppi di ascolto condotti dalla Dott.ssa Monica Cattalini (Psicologa), ma anche scoprire nuove frontiere della scienza applicata alla Sindrome di Rett.

Ciò che però ha reso questo campus davvero innovativo è stata la sperimentazione di tecnologie all'avanguardia pensate per migliorare la qualità della vita delle/dei bambine/i e ragazze/i. Come una Silicon Valley dell'innovazione riabilitativa, il campus ha visto il test di sempre nuove tecnologie.

Nello specifico l'equipe di TECNOBODY ha fatto sperimentare alle/ai nostre/i bimbe/i e ragazze/i un sistema di teleriabilitazione basato su software di giochi che, con la necessità di essere adattato per rispondere alle loro esigenze, può rappresentare una soluzione innovativa per permettere di svolgere

sessioni di riabilitazione fisica o cognitiva da casa, utilizzando giochi interattivi progettati specificamente per obiettivi terapeutici. Questo sistema combina elementi di telemedicina, gamification e tecnologie di rilevamento del movimento o dell'interazione, offrendo un'esperienza coinvolgente e motivante.

L'equipe, invece, del Prof. Danilo Pani dell'Università degli studi di Cagliari composta da Giulia Pili in collaborazione con la Prof.ssa Manuela Chessa e Matteo Martini dell'Università degli studi di Genova ha presentato un'evoluzione del software sperimentato lo scorso anno sull'utilizzo della realtà virtuale per implementare la coordinazione oculo-manuale nella SR, calato quest'anno invece sull'apprendimento. Tutti i partecipanti si sono, infatti, approcciati all'utilizzo di un software interattivo per l'apprendimento della letto-scrittura, che prevedeva la possibilità di apprendere, sempre tramite realtà virtuale, divertendosi, il riconoscimento di oggetti comuni poi di parole e infine di sillabe e lettere per il quale è stato mostrato grande interesse.

Sempre l'equipe del Prof. Danilo Pani, con Alice Sarritzu, ha voluto indagare meglio il funzionamento delle stereotipie che tanto caratterizzano le persone affette da SR con l'obiettivo di comprendere molto più a fondo le stereotipie e come queste si modifichino nel tempo e in risposta a vari stimoli; si è svolta, infatti, la parte preliminare di uno studio che prevedeva la creazione di un software e l'uso di sensori collocati sulle braccia e sul torace che potessero rilevare il movimento stereotipato e non dei pazienti per quanto riguarda gli arti superiori. In questa fase si sono quindi identificati i movimenti target per perfezionare poi, grazie all'utilizzo dell'intelligenza artificiale, il software di rilevazione automatica dei mo-

vimenti stereotipati.

L'esperienza non si è limitata a testare tecnologie innovative: ogni bambina/o, ragazza/o ha ricevuto una valutazione multifunzionale approfondita da parte di specialisti di varie discipline che hanno rivalutato:

- gli aspetti legati alla deglutizione con la Dott.ssa Lia Zocca (Logopedista);
- la comunicazione e l'apprendimento con le Dott.sse Samantha Giannatiempo (Pedagogista), Martina Semino (Terapista della Neuro-psicomotricità) ed Emanuela Riccio (Psicologa-Psicomotricista);
- Il punto di vista cranio sacrale, biomeccanico e viscerale per individuare e successivamente trattare disfunzioni somatiche o scompensi tipici della Rett come stipsi, bruxismo, apnee volontarie con il Dott. Vittorio Avogadri (Osteopata);
- gli aspetti motori tramite l'idrokinesiterapia dove, sfruttando il piacere per le/i nostre/i bimbe/i e ragazze/i dello stare in acqua, la fisioterapista Lucia Etrari ha fornito importanti indicazioni per facilitare il recupero funzionale delle abilità fino e grosso motorie.

Tali valutazioni quest'anno sono state arricchite anche dalla preziosa presenza di nuovi professionisti che hanno indagato ulteriori aspetti come, ad esempio, la Prof.ssa Pamela Diener della Georgetown University che è stata affiancata dalla Dott.ssa Michela Perina (Fisioterapista). Pamela Diener è una terapeuta occupazionale di fama internazionale. La sua attività nell'ambito della terapia occupazionale mira a migliorare la qualità della vita dei pazienti, concentrandosi sullo sviluppo di abilità motorie, cognitive e funzionali che permettono loro di interagire meglio con l'ambiente circostante e di raggiungere una mag-

giore autonomia. Ha avuto la possibilità di valutare ogni bambina/o, ragazza/o concentrandosi soprattutto sulla valutazione delle abilità manuali, come la capacità di afferrare, manipolare oggetti e coordinare i movimenti tra mani e occhi, competenze spesso compromesse dalla sindrome, integrando l'utilizzo di tecnologia assistiva come vocas, sensori e tutto ciò che può essere necessario per facilitare una partecipazione attiva alle attività quotidiane, integrando terapia cognitiva e motoria.

Un importante contributo nell'approccio multidisciplinare e orientato alla persona, necessario nel lavoro con la SR, è stato portato, inoltre, dal musicoterapista Renzo Canafoglia che tramite la musica ha cercato di promuovere le competenze già presenti nelle persone con Sindrome di Rett e facilitare lo sviluppo di nuove abilità, migliorare le capacità relazionali e comunicative e favorire l'espressione e la regolazione delle emozioni. Infine, di grande importanza, è stata la collaborazione con l'ortottista François Vigneux, uno specialista della visione, con competenze specifiche nella diagnosi e nel trattamento dei disturbi della motilità oculare, della visione binoculare e dell'ambliopia. Nel contesto delle malattie rare, dove i disturbi visivi possono essere sintomi secondari di patologie più complesse, il lavoro di François Vigneux si è distinto per il suo approccio multidisciplinare, che prevede la collaborazione con neurologi, genetisti, oftalmologi e altri specialisti.

Scopo della sua valutazione è stato quindi quello di valutare l'integrità della funzione visiva di bimbe/i e ragazze/i presenti, con lo scopo di poter fornire terapie riabilitative visive personalizzate per correggere o migliorare queste problematiche. Ad esempio, intervenendo nel trattamento dello strabismo (occhi non allineati) e del nistagmo (movimento involontario degli occhi) oppure sull'integrazione oculo-manuale, cercando di migliorare la capacità dei pazienti di usare la vista per interagire con il mondo fisico. Questo è cruciale per pazienti con difficoltà motorie, dove la coordinazione tra occhi e mani è compromessa.

Tutto ciò si è svolto, inoltre, sotto lo sguardo attento anche della Dott.ssa Daniela Eldahaby (Medico specializzando in Neuropsichiatria) che con grande umanità ha messo a disposizione il suo tempo e la sua professionalità per ascoltare le famiglie presenti e cogliere il loro bisogno anche da un punto di vista medico.

Un ringraziamento speciale va, inoltre, alla Presidente dell'Associazione Airett, Cristiana Mantovani, che con la sua guida e la sua presenza ha reso possibile la realizzazione del Campus Airett 2024; oltre al suo impegno costante all'interno dell'Associazione, in questo contesto ha sempre portato profonda attenzione verso le persone e i loro sentimenti, creando un ambiente in cui le famiglie si sono sentite accolte e ascoltate. La sua capacità di coniugare progresso scientifico e sensibilità umana ha fatto sì che questo campus non fosse solo un'ocasio-

ne di crescita tecnologica, ma anche un luogo di sostegno emotivo e condivisione.

Un ulteriore ringraziamento va inoltre a Lucia Dovigo, Direttrice Progetti Airett. Grazie alla sua visione e determinazione, le idee innovative si concretizzano in progetti che portano benefici tangibili alle persone con Sindrome di Rett e alle loro famiglie. Il suo impegno nel coinvolgere esperti provenienti da diverse università italiane e straniere anche quest'anno ha permesso di gettare le basi per nuovi progetti che potrebbero trasformare la vita delle persone con Sindrome di Rett e delle loro famiglie.

In conclusione, il Campus Airett non è stato solo un'occasione di svago e formazione, ma una vera e propria fucina di innovazione, dove tecnologie emergenti e competenze scientifiche hanno gettato le basi per migliorare il futuro delle bambine e ragazze con Sindrome di Rett. Un'esperienza unica, che ha permesso a ogni famiglia di tornare a casa non solo con nuovi ricordi, ma anche con strumenti concreti per affrontare le sfide quotidiane. ■



Inquadra il QR
Code per vedere
il video del
Campus



Samantha Giannatiempo è pedagoga e laureata in scienze e tecniche psicologiche, master di secondo livello in ABA, collabora da circa 10 con l'Associazione Italiana Rett come consulente per interventi di Potenziamento cognitivo e di Comunicazione Aumentativa Alternativa accumulando circa una quindicina di pubblicazioni su questo tema. Fa parte dell'équipe del Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona. Dal 2010 lavora presso il Centro di Apprendimento e Ricerca Tice dove occupa il ruolo di Manager nell'area dell'intervento intensivo precoce.



Progetto sui disturbi respiratori nella Sindrome di Rett

Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

In questa newsletter, vorremmo presentarvi il primo articolo pubblicato a seguito del questionario che l'Associazione AIRETT ha richiesto di compilare ai propri associati per il **"PROGETTO SUI DISTURBI RESPIRATORI NELLA SINDROME DI RETT"**.

Per prima cosa desideriamo ringraziare tutte le famiglie che hanno aderito alla nostra richiesta. Certamente i contenuti di questa pubblicazione, per chi giornalmente vive a stretto contatto con la Sindrome di Rett, non dicono nulla di nuovo ma importante è l'obiettivo finale del progetto che ha lo scopo di definire un approccio terapeutico adeguato e uniforme in merito agli aspetti respiratori e non nella Sindrome di Rett. Per fare questo, occorre avere una visione di insieme della situazione nazionale perché, quello che è scontato per la famiglia, non lo è per chi deve occuparsi da un punto di vista clinico delle nostre ragazze.

Pertanto, siamo felici che il percorso di realizzazione del nostro progetto sia partito; avremo ancora bisogno in futuro del vostro aiuto e siamo certi che non ce lo farete mancare, perché la cura delle Bimbe/Ragazze affette da Sindrome di Rett è fondamentale.

Riassunto questionario famiglie pubblicato a ottobre 23

Lo scopo di questo studio, finanziato da AIRETT e pubblicato ad ottobre 2023, è stato quello di comprendere meglio come i caregivers di pazienti con Sindrome di Rett percepiscono la qualità dei servizi sanitari identificandone le principali carenze.

I soci AIRETT hanno ricevuto un questionario e sono stati raccolti dati di 52 pazienti. I dati hanno confermato l'alta complessità di questa patologia cronica e complessa, caratterizzata principalmente dalla presenza di epilessia, apnea, grave

scoliosi e sintomi gastrointestinali ma la maggior parte di pazienti non sono seguite da specialisti specifici, tranne che da neurologi per l'epilessia. È emerso anche un dato importante sull'immunizzazione che dovrebbe essere fortemente incoraggiata e diffusa tra pazienti così fragili, con particolare attenzione contro le false controindicazioni alle vaccinazioni. Dato che i diversi centri specialisti sono situati in diverse regioni del paese, l'alto tasso di mobilità da un centro ad un altro, porta ad un'assistenza non omogenea. Da tutto ciò, deriva un considerevole livello di stress per i caregivers. Sarebbe, invece, auspicabile costituire una rete nazionale interdisciplinare e sviluppare un documento di Consenso Nazionale che coinvolga esperti multidisciplinari con l'intento di migliorare la gestione di pazienti Rett. ■



Inquadra
il QR Code
per l'articolo
integrale



Metodo Delphi: approccio ai problemi respiratori nella Sindrome di Rett

Riassunto del dott. Claudio Cherchi,
Ospedale Bambin Gesù, Roma

La Sindrome di Rett è una condizione cronica e complessa, caratterizzata da disturbo del neurosviluppo e comorbidità che includono epilessia, scoliosi, difficoltà di alimentazione e anomalie respiratorie. Appare, dunque, necessario indirizzare le pazienti affette a centri specializzati, come raccomandato da un recente documento di consenso internazionale pubblicato nel 2020. Tuttavia, nonostante la pubblicazione di queste raccomandazioni, alcuni temi fondamentali legati, in particolare, alle problematiche respiratorie sono rimasti ancora aperti. Nel 2021, l'Associazione Italiana Sindrome di Rett (AIRETT) ha individuato la necessità di conoscere meglio il punto di vista dei caregivers dei pazienti riguardo l'organizzazione e la qualità dei servizi sanitari a cui si rivolgono, al fine di identificarne le eventuali carenze e integrare le raccomandazioni esistenti con nuove linee guida. Il primo passo è stato quello di individuare un gruppo di medici coinvolti nell'assistenza dei pazienti con Sindrome di Rett a cui è stato chiesto di formulare un questionario relativo alle informazioni sulla gestione clinica.

Il progetto è stato ideato dal Dott. Renato Cutrera (UOC Pneumologia e Fibrosi cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù), dal Dott. Paolo Banfi (Fondazione Don Gnocchi Milano), dalla Prof.ssa Aglaia Vignoli (ASST GOM Niguarda di Milano) e dalla Dott.ssa Edvige Veneselli (Università di Genova). I medici incaricati dello sviluppo del progetto e della scrittura del lavoro sono stati il Dott. Claudio Cherchi e la dottoressa Maria Beatrice Chiarini Testa dell'OPBG, coadiuvati per quanto riguarda la metodologia e il supporto statistico dalla Prof.ssa Elena Chiappini dell'Azienda ospedaliera universitaria Meyer di Firenze.

È stato, dunque, formulato un questionario distribuito a tutti i caregivers dei pazienti che fanno parte di

AIRETT. I dati sono stati raccolti e pubblicati su rivista internazionale. Dal questionario è emerso che i diversi centri specializzati sono dislocati in varie regioni del Paese per cui l'elevato tasso di mobilità da un centro all'altro determina un'assistenza disomogenea e la creazione di una vera e propria "migrazione sanitaria" con conseguente aumento del livello di stress dei caregivers. È, inoltre, emerso che gli specialisti più frequentemente coinvolti nella gestione sono i medici di medicina generale o i pediatri di famiglia (98%), i neurologi (92%) e più raramente i fisiatristi (71%). È stato, dunque, messo in luce che, nonostante le problematiche respiratorie, gastrointestinali e ortopediche siano presenti in modo frequente, solo una minima parte di queste pazienti viene seguita dagli specialisti d'organo. Infine, è emerso che, nonostante la condizione di fragilità, solo circa un quarto delle pazienti riceve le vaccinazioni previste dal Sistema Sanitario Nazionale.

Alla luce dei risultati del questionario è emersa la necessità di migliorare la gestione dei problemi respiratori delle pazienti, compresa l'adeguatezza terapeutica e la gestione in presenza di comorbidità. A tal fine, è stata costituita una rete nazionale interdisciplinare coinvolgente specialisti di diverse discipline, per sviluppare, attraverso il metodo Delphi, un documento di Consenso Nazionale sulla gestione respiratoria delle pazienti con Sindrome di Rett. Il comitato di esperti ha esaminato la letteratura e formulato 14 raccomandazioni che sono state somministrate tramite una piattaforma web a un gruppo di specialisti tra cui pneumologi pediatrici, neurologi e genetisti, con almeno 5 anni di esperienza clinica nella gestione della malattia. Alla conclusione delle consultazioni, il gruppo di esperti ha raccomandato la presa in carico precoce dei problemi respiratori,

l'esecuzione periodica di studi sul sonno e l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV) in casi selezionati (ipotonia associata a ipercapnia, apnee ostruttive nel sonno) e la fisioterapia respiratoria in tutti i casi di scarsa gestione delle secrezioni respiratorie. Per quanto riguarda le altre comorbidità, è stata raccomandata la creazione di programmi individualizzati per la gestione della scoliosi e il confezionamento di una gastrostomia (PEG) nelle pazienti con aumentato rischio di polmonite ab ingestis. Le raccomandazioni sono state pubblicate su rivista internazionale (*Cherchi C, Chiappini E, Amaddeo A, et al. Management of respiratory issues in patients with Rett syndrome: Italian experts' consensus using a delphi approach. Pediatr Pulmonol. 2024;19. doi:10.1002/ppul.27030*). ■



Claudio Cherchi, Pediatra pneumologo, fa parte dell'UOC di Broncopneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS di Roma, dove lavora in stretta collaborazione con i colleghi di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative e con il team di fisioterapisti respiratori e motori, garantendo ai pazienti la rivalutazione strumentale/clinica di malattia e l'avvio di specifici training alle manovre di fisioterapia respiratoria.



Inquadra il QR Code per l'articolo integrale

ATTI DEL CONVEGNO



MEETING SCIENTIFICO

RETT SYNDROME: BEYOND GENE THERAPY.

Ongoing clinical trials and the development of new therapies

SINDROME DI RETT: OLTRE LA TERAPIA GENICA.

Trial clinici in corso e sviluppo di nuove terapie

08-09 novembre 2024

Presso Scuola Normale Superiore di Pisa



Meeting scientifico Airett 2024

08-09 Novembre 2024

Presso Scuola Normale Superiore di Pisa

“Rett Syndrome: beyond gene therapy. Ongoing clinical trials and the development of new therapies”.
“Sindrome di Rett: oltre la terapia genica. Trial clinici in corso e sviluppo di nuove terapie”.

Il meeting scientifico organizzato da Airett è nato dall'esigenza di comprendere lo stato della ricerca in Italia sulla Sindrome di Rett e, soprattutto, dalla necessità di creare una rete tra i ricercatori. Troppo spesso, infatti, la ricerca è affidata a singoli studiosi e singoli enti, con conseguenze negative per il progresso scientifico. Collaborare e condividere conoscenze è la strada migliore per ottenere risultati significativi.

In questo momento, il mondo scientifico e le associazioni sono particolarmente interessati ai risultati dei trial di terapia genica, che sembrano promettenti.

Tuttavia, la ricerca non può fermarsi né concentrarsi esclusivamente su questa linea, poiché restano ancora molti interrogativi e i tempi sono lunghi. È fondamentale continuare a esplorare approcci terapeutici diversi in parallelo.

Airett ha organizzato questo meeting scientifico proprio per sottolineare l'importanza di proseguire nella ricerca e di mantenere attive le collaborazioni sia a livello nazionale che internazionale. L'associazione vuole, inoltre, ribadire il suo impegno costante nel sostenere la ricerca sulla Sindrome di Rett, posizionandosi come ente promotore e propulsore di nuovi studi.

PROGRAMMA

VENERDÌ 08/11

PRESSO AULA BIANCHI

Moderatori: Silvia Russo e Tommaso Pizzorusso

H 14.00 MICHELA FAGIOLINI. Harvard Medical School. Boston, MA, USA

"New therapeutic approaches for Rett Syndrome"

"Nuovi approcci terapeutici per la Sindrome di Rett"

H 14.25 MAZZIOTTI RAFFAELE. Institute of Neuroscience (IN), CNR. Pisa, Italy

"Exploring Novel Biomarkers to Enhance Understanding and Treatment of Neurodevelopmental Disorders"

"Esplorare nuovi biomarcatori per implementare le conoscenze ed il trattamento dei disordini del neurosviluppo"

H 14.50 BIANCA DE FILIPPIS. Istituto Superiore di Sanità. Roma, Italy.

"Upregulation of brain mitochondrial CB1 receptor: a novel druggable target to rescue bioenergetic and cognitive defects in Rett syndrome"

"Up-regolazione del recettore mitocondriale del cervello CB1: un nuovo bersaglio farmacologico per correggere i difetti bioenergetici e cognitivi nella Sindrome di Rett"

H 14.50 ILARIA MELONI. University of Siena. Siena, Italy

"Gene editing for Rett syndrome: promises and pitfalls from the international MECPer-3D project"

"Editing genetico per la Sindrome di Rett: promesse e insidie del progetto internazionale MECPer-3D"

H 15.35 FERDINANDO FIUMARA. University of Turin. Turin, Italy

"Emerging molecular mechanisms of Rett syndrome and related disorders"

"Meccanismi molecolari emergenti nella Sindrome di Rett e in patologie correlate"

H 16.00 ENRICO TONGIORGI. University of Trieste. Trieste, Italy

"Mirtazapine: a potential new drug for Rett syndrome"

"Mirtazapina: un potenziale nuovo farmaco per la Sindrome di Rett"

Coffee break

H 16.45 ANGELISA FRASCA. University of Milan. Milan, Italy

"Identification of novel molecules by which Mecp2 knock-out astrocytes exert a synaptotoxic action on neurons"

"Identificazione di nuove molecole mediante le quali gli astrociti Mecp2 knock-out esercitano un'azione sinaptotossica sui neuroni."

H 17.10 ANDREA CERASE. University of Pisa. Pisa, Italy.*"A third-generation small molecule screen reveals new modulators of MeCP2 expression"**"Un pannello di terza generazione di piccole molecole evidenzia nuovi modulatori dell'espressione di MeCP2"***H 17.35 FLAVIA ANTONUCCI. University of Milan. Segrate, Milan, Italy.***"The Therapeutic Potential of ATM Inhibition in Rett Syndrome: Insights from Behavioral and Molecular Studies"**"Il potenziale terapeutico dell'inibizione dell'ATM nella Sindrome di Rett: intuizioni da studi comportamentali e molecolari"***H 18.00 DARIO BALESTRA. University of Ferrara. Ferrara, Italy.***"Base and Prime editing of DNA as new personalized treatment for Rett disease"**"Base e Prime Editing come nuovi trattamenti personalizzati per la Sindrome di Rett"***H 18.25 SIMONA CAPSONI. University of Ferrara. Ferrara, Italy. Lab BIO@SNS. Pisa. Italy.***"Reversal of neurological deficits by painless nerve growth factor in a mouse model of Rett syndrome"**"Recupero dei deficit neurologici tramite una versione mutata del Fattore di Crescita Nervoso (NGF) in un modello murino della Sindrome di Rett"***SABATO 09/11**

PRESSO SALA AZZURRA

Moderatori: Silvia Russo e Tommaso Pizzorusso

H 9.00 NICOLÒ CAPORALE. University of Milan. Milan, Italy.*"Engineering Toxoplasma gondii for intracellular delivery of therapeutic proteins to neurons"**"Ingegnerizzazione del Toxoplasma gondii per la veicolazione di proteine terapeutiche nei neuroni"***H 9.25 FLORIANA DELLA RAGIONE. Institute of Genetics and Biophysics "A. Buzzati - Traverso" (IGB-ABT), CNR. Naples, Italy***"Sphingolipid metabolic imbalance in Rett syndrome as a novel target for a drug repositioning-based therapy"**"Sbilanciamento del metabolismo degli sfingolipidi nella Sindrome di Rett come nuovo bersaglio per una terapia basata sul riposizionamento del farmaco"***H 9.50 STUART COBB. University of Edinburgh. Edinburgh, UK.***"The Development of NGN-401, a self-regulating gene therapy for Rett syndrome"**"Sviluppo di NGN-401, una terapia genica auto-regolata per la Sindrome di Rett"***Sessione su FOXG1****H 10.25 ANTONELLO MALLAMACI. SISSA, Trieste, Italy***"Not only a transcription factor: multilevel impact of the Rett-linked FOXG1 gene on neuronal gene expression and L1-retrotransposon activity."**"Non solo un fattore di trascrizione: impatto a differenti livelli del gene correlato alla Sindrome di Rett FOXG1 sull'espressione genica neuronale e sull'attività del retrotrasposone L1"*

Coffee break e Poster Session 10.50-13.00

Pranzo e Poster Session 13.00-14:30

Sessione su CDKL5**H 14.30 MAURIZIO GIUSTETTO. University of Turin. Turin, Italy***"Dysregulated intracellular pathways and biomarkers of CDKL5-deficiency disorder"**"Pathway intracellulari alterati e biomarcatori del disordine da deficienza di CDKL5"***H 14.55 GIORGIO MEDICI. University of Bologna. Bologna, Italy***"Restoring functional CDKL5 protein in a context of mosaic neuronal loss significantly ameliorates CDD pathological phenotype"**"Il ripristino della proteina CDKL5 funzionale in un contesto di perdita neuronale a mosaico migliora significativamente il fenotipo patologico della CDD"***H 15.20 ISABELLA BARBIERO. University of Insubria. Busto Arsizio, Italy***"Microtubule-associated defects as a functional tool to study the consequences of CDKL5 mutations"**"I difetti associati ai microtubuli come strumento funzionale per studiare le conseguenze delle mutazioni in CDKL5"***H 15.45 ALESSANDRA RENIERI. University of Siena. Siena, Italy***"Gene therapy: approved drugs and innovative lines."**"Terapia genica: farmaci approvati e linee innovative"*

Nei giorni 8 e 9 novembre 2024 si è svolto presso la Scuola Normale Superiore di Pisa un **meeting** scientifico, organizzato da AIRett, che ha riunito i principali gruppi di ricerca italiani con progetti in corso sulla Sindrome di Rett. Questo incontro, nato dall'esigenza e dalla volontà dell'associazione di comprendere i recenti sviluppi nazionali della ricerca sulla malattia, si è rivelato un importante momento di confronto ed aggiornamento per tutti i ricercatori che hanno partecipato.

Durante il **meeting** sono stati presentati progetti di ricerca finalizzati allo studio delle tre principali forme della sindrome: le forme classiche e atipiche associate a mutazioni nel gene **MECP2**, la forma caratterizzata da insorgenza precoce delle crisi epilettiche, associata a mutazioni nel gene **CDKL5**, e la più rara forma congenita, causata da mutazioni nel gene **FOXG1**.

Come si può evincere dalla lettura dei singoli contributi, la maggior parte degli studi in corso ha come obiettivo la valutazione di nuove strategie terapeutiche, basate sull'utilizzo di farmaci già in uso per il trattamento di altre patologie (riposizionamento del farmaco), ma anche sullo sviluppo di nuove molecole e/o strategie terapeutiche, che includono anche modalità di somministrazione alternative. Un'altra tematica molto rilevante per la valutazione dell'efficacia terapeutica ha riguardato l'identificazione e la caratterizzazione in modelli umani ed animali, sia in vitro che in vivo, di nuovi biomarcatori di malattia.

Anche se la terapia genica non è stato il principale focus del convegno, tuttavia, abbiamo avuto l'onore di ospitare ed ascoltare il Prof. Stuart Cobb dell'Università di Edimburgo (Regno Unito) che ci ha aggiornato sulle più recenti terapie geniche attualmente in **trial** clinico.

Infine, c'è da sottolineare che l'organizzazione di questo convegno ha creato l'opportunità di nuove collaborazioni tra i ricercatori presenti.

Floriana Della Ragione, Tommaso Pizzorusso e Silvia Russo



Sviluppo di NGN-401, una terapia genica auto-regolata per la Sindrome di Rett

Stuart Cobb^{1,2}, ¹ Simons Initiative for the Developing Brain, Centre for Discovery Brain Sciences, University of Edinburgh; ² Neurogene Inc., New York, USA

Traduzione di Tommaso Pizzorusso, Scuola Normale Superiore, Pisa

La Sindrome di Rett (RTT) è un grave disturbo neurologico legato al cromosoma X, causato da mutazioni con perdita di funzione nel gene **MECP2** situato sul cromosoma X, che porta a una carenza della proteina MeCP2 (methyl-CpG binding protein 2). Gli approcci convenzionali di terapia genica non sono riusciti a progredire oltre lo sviluppo preclinico, poiché livelli eccessivi di MeCP2 nelle cellule fortemente trasdotte possono provocare effetti avversi e tossicità. **NGN-401** è una terapia genica basata su un vettore ricombinante AAVg contenente il gene umano completo **MECP2**, che utilizza la tecnologia proprietaria di regolazione del transgene **EXACT™** di Neurogene. Questa tecnologia è progettata per garantire livelli più uniformi di espressione del transgene fungendo da misura di sicurezza contro livelli eccessivi di MeCP2.

Negli studi preclinici è stata dimostrata la capacità della tecnologia **EXACT™** di limitare l'espressione della MeCP2 transgenica **in vitro** e **in vivo**. Rispetto ai costrutti di terapia genica convenzionali, non regolati, i costrutti regolati con EXACT hanno mostrato una minore e meno variabile espressione cellulare di MeCP2. La

somministrazione di **NGN-401** a topi maschi **Mecp2-/-** emizigoti, tramite iniezione intracerebroventricolare, ha portato a un'estensione della sopravvivenza e a un'efficacia nel migliorare i fenotipi tipici del modello murino alla RTT. NGN-401 ha inoltre dimostrato una buona tollerabilità in topi femmine **Mecp2+/-** eterozigoti e in primati non umani, in contrasto con i costrutti convenzionali non regolati, che hanno mostrato effetti tossici. Un confronto diretto sulla biodistribuzione di diverse vie di somministrazione dell'AAVg ha confermato, nei primati non umani, che la somministrazione intracerebroventricolare (ICV) garantisce la copertura più ampia delle aree chiave del cervello responsabili dei fenotipi fondamentali della RTT rispetto ad altre vie di somministrazione.

L'insieme degli studi preclinici ha supportato l'avanzamento di NGN-401 allo studio pediatrico di Fase 1/2 in pazienti con RTT. **NCT05898620** è uno studio in corso, open-label, di Fase 1/2, che valuta la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare di NGN-401 in pazienti pediatrici di sesso femminile di età compresa tra 4 e 10 anni affette da RTT classica.



Il Professor **Stuart Cobb** è una figura di spicco nel campo delle neuroscienze traslazionali, attualmente impegnato presso l'Università di Edimburgo come Simons Fellow, lettore e professore dal 2017. Con una carriera accademica che abbraccia oltre due decenni, ha maturato esperienza anche all'Università di Glasgow (2002-2017) come lecturer, senior lecturer e reader, e come borsista RSE Caledonian Research Fellow (1999-2002). Prima ancora, ha condotto attività di ricerca presso l'Università di Edimburgo (1996-1999) e ha conseguito un DPhil in Neuroscienze all'Università di Oxford (1993-1996).

Il focus della sua attività scientifica è comprendere e trattare i disturbi neuroevolutivi associati a disabilità intellettiva, autismo ed epilessia. Un'importante linea di ricerca riguarda la Sindrome di Rett, per la quale il suo laboratorio è stato il primo a dimostrare l'efficacia della terapia genica nei modelli murini. Le iniziative in corso includono:

- Sviluppo di cassette di terapia genica di nuova generazione per la Sindrome di Rett, con miglioramenti in termini di efficacia e sicurezza.
- Approcci basati su RNA e splicing per superare mutazioni patologiche in disturbi come Sindrome di Rett, deficit di CDKL5 e Sindrome di Dravet.
- Valutazione della reversibilità delle disfunzioni neurologiche e utilizzo di tecniche di editing genetico per trattare disturbi neurologici correlati.

Il Prof. Cobb è noto per il suo approccio innovativo e traslazionale, che unisce scienza di base e applicazioni cliniche per affrontare alcune delle sfide più complesse nel campo delle neuroscienze.



Nuovi approcci terapeutici per la Sindrome di Rett

Michela Fagilini, Boston Children's Hospital Harvard Medical School

Nonostante i grandi progressi nello studio dei meccanismi che mediano insorgenza e progressione della Sindrome di Rett (RTT), non esiste ancora una cura. Questo rappresenta pertanto un'importante necessità medica insoddisfatta per favorire il corretto sviluppo neurale e garantire una migliore qualità di vita alle persone affette da RTT e alle loro famiglie. Partendo da una solida base di conoscenze sul sistema visivo e dal nostro lavoro pionieristico sui meccanismi di plasticità del periodo critico nella corteccia visiva primaria, il nostro gruppo di lavoro ha scoperto un chiaro fenotipo sensoriale che segue fedelmente la progressione della RTT sia nei modelli animali che nei soggetti affetti. In particolare, i Potenziali Evocati Visivi (VEP) e le fluttuazioni spontanee della pupilla sono emersi come biomarcatori quantitativi e non invasivi per monitorare sia la regressione sia l'efficacia di potenziali trattamenti nei modelli murini. Questi biomarcatori possono essere efficacemente tradotti ai pazienti umani. Di conseguenza, i potenziali evento-relati sensoriali, estesi ad altre modalità come l'udito, sono ora

inclusi nello studio di storia naturale della Sindrome di Rett e disturbi correlati condotto dall'Istituto Nazionale della Salute americano (NIH).

Crescenti evidenze da modelli murini di RTT indicano che una iper-maturazione accelerata degli interneuroni perisomatici a rapida scarica, grandi, positivi per parvalbumina (PV+), rappresenta una delle prime alterazioni del circuito corticale prima della comparsa dei fenotipi di RTT e dell'inizio della regressione. Trattamenti farmacologici cronici con ketamina, che attenuano preferenzialmente l'attivazione dei recettori NMDA nelle cellule PV+, migliorano il fenotipo RTT in più domini. Questi risultati supportano l'ipotesi che i circuiti PV possano rappresentare un target per interventi terapeutici. Lo sviluppo di un trattamento che moduli la funzione dei circuiti PV+ nei pazienti rappresenterebbe un significativo passo avanti verso una terapia mirata ed efficace. Partendo da questi dati, il nostro gruppo ha deciso di testare l'ipotesi che sia possibile modulare la maturazione dei circuiti PV+ attraverso la riduzione di espressione della homeoproteina Otx2 che viene normalmente sintetiz-

zata nel plesso coroideo, rilasciata nel fluido cerebro spinale per poi andare a regolare specificatamente le cellule PV+ corticali.

In questo contesto, stiamo testando l'ipotesi che il plesso coroideo, e in particolare OTX2, possa essere un target terapeutico per trattare la RTT, aprendo la strada a futuri studi clinici sui pazienti RTT. Dal punto di vista pratico delle strategie terapeutiche, è importante notare che il plesso coroideo è facilmente accessibile dal sistema circolatorio ed è già stato sfruttato come target per la terapia genica nelle malattie neurologiche pediatriche. Poiché il normale flusso del liquido cerebrospinale trasporta molecole secrete dal plesso coroideo attraverso il sistema ventricolare fino al parenchima cerebrale, i nostri dati propongono che una singola somministrazione di vettori AAV sicuri potrebbe rendere la terapia genica tramite il plesso coroideo un approccio promettente.



Michela Fagilini ha conseguito la laurea magistrale in Scienze Biologiche presso l'Università di Pisa e il dottorato in Neurobiologia presso la Scuola Normale Superiore, in Italia. Dopo aver completato un periodo di ricerca post-dottorato in Fisiologia presso l'Università della California, San Francisco, sotto la guida del Dr. Michael P. Stryker, ha lavorato presso il Laboratorio per lo Sviluppo dei Circuiti Neurali dell'Istituto di Scienze del Cervello in Giappone. Successivamente, è diventata Professore Associato di Neurologia presso la Harvard Medical School. Attualmente è Direttrice dell'Istituto di Neuroscienze del CNR. Il suo team sta sviluppando nuove strategie per ripristinare la funzione corticale e il timing del periodo critico in modelli di Sindrome di Rett, puntando sui circuiti eccitatori/inibitori come possibile intervento terapeutico.



Sviluppo di nuovi strumenti per la rilevazione a bassa invasività e in ambiente domestico di biomarker quantitativi nei pazienti con Sindrome di Rett

Raffaele Mazziotti, Istituto di neuroscienze, CNR di Pisa

La nostra ricerca ha l'obiettivo di individuare nuovi biomarcatori funzionali non invasivi per la Sindrome di Rett, che ci aiutino a comprendere meglio il funzionamento del sistema nervoso, a monitorare la progressione della malattia e a valutare l'efficacia di nuovi trattamenti.

Le nostre ricerche recenti hanno mostrato, sia nel modello animale che nei pazienti, che le fluttuazioni del livello di "arousal", che indica un'attivazione del sistema nervoso, risultano essere alterate in diverse malattie dello sviluppo, compresa la Sindrome di Rett. Questa alterazione potrebbe essere proporzionale alla severità della malattia permettendo di rilevarne la progressione utilizzando un parametro fisiologico quantitativo. Ci sono vari modi per rilevare le fluttuazioni dello stato di "arousal", tra cui la pupillometria, che misura le variazioni del diametro della pupilla nel tempo e il monitoraggio del battito cardiaco. L'intento della nostra ricerca è quello di rilasciare pubblicamente (in maniera gratuita e fruibile da tutti) degli strumenti che permettano la rilevazione non invasiva dello stato di "arousal" nel tempo utilizzando tecniche poco invasive, ma il più precise possibile, che possano essere utilizzate anche nell'ambiente domestico da utenti non specializzati.

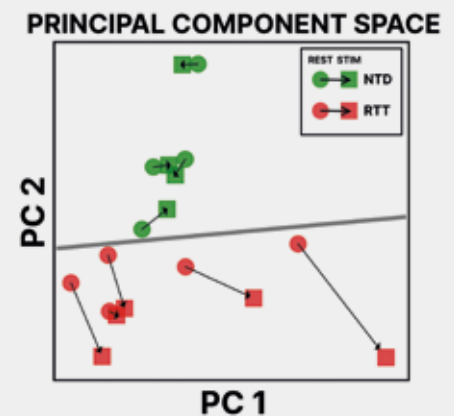
Nelle nostre sperimentazioni preliminari abbiamo testato la fattibilità dell'utilizzo della pupillometria e del monitoraggio delle variazioni del battito cardiaco nel riconoscimento dei pazienti con Sindrome di Rett e nella quantificazione delle anomalie rilevate a livello del sistema nervoso autonomo (uno dei circuiti che si occupa della regolazione dell'"arousal").

La dott.ssa Fagiolini al Boston Children's Hospital Harvard Medical School ha registrato e continua a registrare la pupillometria ed il battito cardiaco simultaneamente all'elettroencefalogramma (EEG) ed ai potenziali evocati visivi e uditivi, in individui con la Sindrome di Rett e individui neurotipici (ovvero, individui

che non presentano tale condizione neuropatologica) con la stessa età e dello stesso sesso. Attualmente, più di 30 soggetti per gruppo sono stati registrati almeno una volta e un sottogruppo due volte in un intervallo temporale di un anno. Il dottor Mazziotti ha iniziato ad analizzare un primo gruppo dei dati collezionati. Nelle rilevazioni tecniche abbiamo affrontato numerose problematiche che nella misurazione del diametro pupillare, a causa della presenza di elevata attività motoria involontaria. Questo ha limitato la possibilità di interpretazione dei dati pupillometrici. Attualmente stiamo valutando la possibilità di usare metodi alternativi come l'uso di occhiali o di metodi di analisi più complessi per la rilevazione del diametro pupillare.

Contemporaneamente, abbiamo eseguito la misurazione delle variazioni del battito cardiaco, che possono essere effettuate in maniera semplice, anche da personale non specializzato. I risultati relativi a questo secondo aspetto si sono dimostrati estremamente promettenti. Con risultati di alta qualità sia nei partecipanti neurotipici che nei pazienti. Le rilevazioni sono state effettuate sia durante uno stato di rilassamento spontaneo del paziente, che durante la stimolazione visiva. In entrambe le condizioni si riscontrano alterazioni dell'"arousal". Queste anomalie si manifestano come una minore variabilità della frequenza cardiaca che viene spesso associata proprio ad alterazioni dello stato di attivazione del sistema nervoso. Le differenze di "arousal" si rivelano anche più accentuate durante la stimolazione visiva, indicando deficit nell'elaborazione percettiva. Questi risultati sono estremamente promettenti in quanto hanno caratteristiche distintive nel paziente con Sindrome di Rett. Nelle ricerche future vorremmo ampliare il numero di soggetti per acquisire una maggiore rilevanza statistica ed esplorare la possibilità di utilizzare degli "smartwatches" per ottenere risultati analoghi in un contesto do-

mestico con registrazioni per periodi a lungo termine.



Il grafico riassume i risultati riguardanti i parametri rilevati tramite le registrazioni del battito cardiaco, che mostrano le differenze tra partecipanti con sviluppo neurotipico (NTD, verde) e pazienti Rett (RTT, rosso). Le due nuvole di punti con diverso colore evidenziano delle differenze sostanziali tra i due gruppi, sia in condizioni di riposo (cerchi), ma soprattutto, durante la stimolazione visiva (quadrati).



Raffaele Mazziotti è un neuroscienziato e data scientist dell'Università di Firenze. Lavora principalmente nel campo della Psicobiologia, occupandosi principalmente di plasticità corticale, imaging funzionale e comportamento. Nei suoi interessi rientra principalmente l'identificazione di nuovi biomarker in malattie del neurosviluppo, attraverso metodi traslazionali col fine di avvicinare la ricerca preclinica agli studi clinici.

Up-regolazione del recettore mitocondriale del cervello CB1: un nuovo bersaglio farmacologico per correggere i difetti bioenergetici e cognitivi nella Sindrome di Rett

A cura di Livia Cosentino, Chiara Urbinati e Bianca De Filippis,
Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze della presenza, nelle pazienti con Sindrome di Rett e nei modelli animali, di alterazioni nel metabolismo, ovvero l'insieme dei processi che avvengono nel nostro organismo volti a produrre energia. Una buona parte di questi processi avviene a livello dei mitocondri, delle piccole strutture che si trovano nelle nostre cellule e funzionano come delle centrali elettriche che trasformano il "carburante" (cibo) in energia. Il cervello è un organo particolarmente affamato di energia e l'attività dei mitocondri è fondamentale per espletare le sue funzioni, tra cui le capacità cognitive, come l'apprendimento e la memoria, che sono gravemente alterate nelle pazienti.

Il nostro gruppo di ricerca lavora per identificare nuove terapie farmacologiche che possano alleviare i sintomi della Sindrome di Rett realizzando studi preclinici su modelli animali. In molti dei nostri studi abbiamo osservato che la somministrazione di farmaci di diversa tipologia, che hanno la capacità di ripristinare il normale funzionamento dei mitocondri, per-

metteva di migliorare le capacità di memoria in topi modello della Sindrome di Rett. Questi risultati, nel loro insieme, suggeriscono che le alterazioni mitocondriali possano ricoprire un ruolo chiave nell'insorgenza dei sintomi e in particolare della disabilità intellettiva che caratterizza questa patologia.

Per approfondire i meccanismi molecolari tramite cui le alterazioni mitocondriali supportano i deficit cognitivi caratteristici della sindrome, in uno studio recente abbiamo misurato, nei mitocondri cerebrali di topi modello, i livelli di una proteina, il recettore 1 dei cannabinoidi (CB1). Altri ricercatori, prima di noi, hanno infatti scoperto che l'attività di questa proteina nei mitocondri è fondamentale per regolare la produzione di energia e le capacità di apprendimento. In linea con la nostra ipotesi, abbiamo riscontrato livelli eccessivamente elevati di questa proteina nei mitocondri dei topi Rett. Inoltre, l'inibizione farmacologica di questa proteina è stata in grado di normalizzare il metabolismo mitocondriale e di ripristinare le capacità di memoria in topi modello della Sindrome di Rett.

Questi risultati evidenziano un nuovo potenziale meccanismo molecolare alla base della sintomatologia che si può modulare farmacologicamente, aprendo alla possibilità di sviluppare nuove strategie terapeutiche mirate.



Bianca De Filippis è Primo Ricercatore presso il Centro di riferimento per le Scienze comportamentali e la Salute mentale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Esperta nel campo delle Neuroscienze e della Psicofarmacologia, da diversi anni dirige il gruppo di ricerca dell'ISS che studia la Sindrome di Rett e il disturbo da assenza di CDKL5, con l'obiettivo di fornire una migliore comprensione delle basi neurobiologiche della complessa sintomatologia e cercare trattamenti terapeutici innovativi, che possano migliorare la qualità di vita delle pazienti e delle loro famiglie.



Editing genetico per la Sindrome di Rett: promesse e insidie del progetto internazionale MECPer-3D

Progetto MECPer-3D finanziato dall'Unione Europea, con il coinvolgimento di Airett

Ilaria Meloni e Susanna Croci, Università di Siena

La Sindrome di Rett (RTT; OMIM# 312750) rappresenta una delle cause più comuni di disabilità intellettiva nelle donne (1 su 10.000) e più raramente colpisce i soggetti di sesso maschile. Provoca gravi compromissioni che interessano quasi ogni aspetto della vita quotidiana. Circa il 95% dei casi di RTT è causato da mutazioni nel gene *MECP2*, localizzato sul cromosoma X. La ricerca scientifica focalizzata sulla RTT ha fatto i primi passi in avanti nel 1998-99, quando le mutazioni nel gene *MECP2* sono state associate alla malattia.

Nel corso dei decenni successivi, la funzione di *MECP2* all'interno delle cellule è stata ulteriormente chiarita. Nel 2023 negli Stati Uniti, la Food

and Drug Administration (FDA) ha approvato la soluzione orale Daybue (trofinetide) come primo trattamento per la RTT negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni. Nonostante questo grande traguardo, ancora non esiste una cura definitiva per le pazienti. La terapia basata sul così detto "*gene replacement*", in cui si aggiunge una copia funzionante del gene mutato in modo da ripristinarne la funzione, è una valida opzione per molte patologie genetiche. Questo sistema ha mostrato risultati promettenti in recenti studi clinici per disturbi neurologici come l'atrofia muscolare spinale (SMA), per la quale è attualmente una terapia approvata. Tuttavia, per disturbi come

la RTT, in cui è importante non solo la presenza della proteina ma anche la sua quantità, l'editing genetico potrebbe rivelarsi l'unica soluzione di terapia genica adatta in quanto può potenzialmente ripristinare la funzionalità del gene endogeno (quello già presente in tutte le cellule) e quindi riportare la proteina MeCP2 nel cervello nelle giuste cellule e nella giusta quantità. Ad oggi sono state identificate più di 100 diverse mutazioni, fra cui 8 cambiamenti ricorrenti di singoli nucleotidi che rappresentano circa il 70% di tutte le variazioni identificate (<https://www.rettdata-basenetwork.org>): c.316C>T (p.(R106W)), c.397C>T (p.(R133C)), c.473C>T (p.(T158M)), c.502C>T (p.(R168X)), c.763C>T (p.(R255X)),



c.808C>T (p.R270X), c.880C>T (p.R294X) e c.916C>T (p.R306C). Al fine di validare l'applicabilità dell'editing genetico come approccio terapeutico per la RTT abbiamo scelto 4 varianti ricorrenti (p.T158M, p.R168X, p.R255X e p.R306C) e abbiamo creato un consorzio internazionale che è stato finanziato dall'UE nel 2021 (acronimo del progetto MECPer-3D). Il gruppo di ricerca, di cui siamo i coordinatori, coinvolge 5 centri di ricerca internazionali, con competenze diverse ma complementari, oltre ad AIRETT. Grazie alla collaborazione con centri ospedalieri, AIRETT e altre associazioni di pazienti europee, sono stati raccolti diversi tipi di campioni dalle pazienti, nello specifico fibroblasti (cellule della pelle) e cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC). Partendo da queste cellule sono state generate le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) per ciascuna variante inclusa nello studio. Le iPSCs rappresentano il modello di partenza per la generazione di neuroni, il target cellulare di primario interesse per lo studio della Rett. Inoltre, dalle iPSCs verranno generati gli organoidi cerebrali, un modello cellulare 3D che mima lo sviluppo e la funzionalità del sistema nervoso centrale (SNC) embrionale. Sono stati generati organoidi cerebrali per ognuna delle 4 mutazioni e la loro caratterizzazione è in fase di completamento. La strategia del progetto prevede l'applicazione del *gene editing* tramite la tecnologia CRISPR/Cas9. Il sistema è stato validato inizialmente dal gruppo di ricerca della Genetica Medica di Siena, diretto dalla prof.ssa Alessandra Renieri, sui fibroblasti e i neuroni di 4 pazienti con la mutazione p.T158M e i risultati hanno dimostrato una buona efficienza di correzione, con percentuali di editing superiori al 70%. Nel corso del progetto abbiamo esteso questo risultato dimostrando un'efficienza di correzione del 14% circa nelle cellule con mutazione p.R168X. Per le altre due mutazioni le analisi sono ancora in corso di validazione ma i primi dati sembrerebbero indicare che il sistema non funziona.

Un altro aspetto importante per il progetto è la scelta dello specifico vi-

rus da utilizzare come sistema di trasporto per il macchinario molecolare che andrà a correggere la mutazione sul DNA delle pazienti. Per trattare efficacemente i disturbi che interessano il cervello è necessario attraversare la Barriera Ematoencefalica (BEE). A questo proposito sono stati scelti i virus adeno-associati (AAV). Per gli esperimenti *in vitro*, nei neuroni e negli organoidi, è stato scelto il virus AAV7m8 che ha dimostrato una buona efficienza di infezione. Al momento le analisi con i virus sono in corso in entrambi i modelli cellulari con la mutazione p.T158M e p.R168X. Tuttavia, gli AAV sono ancora lontani dall'essere il sistema di trasporto ottimale poiché una parte significativa si diffonde agli organi periferici riducendo l'efficienza dell'approccio e aumentando il rischio di effetti tossici, soprattutto a livello epatico. Per risolvere questo problema, è attualmente in corso la generazione e la caratterizzazione di nuovi AAV chimerici con una maggiore selettività cerebrale e la capacità di attraversare la BEE. Il sistema di correzione sviluppato nel progetto verrà testato anche *in vivo*. Il gruppo di ricerca che si occupa del modello animale ha generato le colonie dei topi MECP2 *knock in* (KI) con le specifiche mutazioni oggetto dello studio e ha terminato la caratterizzazione comportamentale. Purtroppo, questo è stato possibile solo per 3 delle mutazioni; per il modello mutazione p.T158M non è stato possibile generare la colonia e quindi non potrà essere utilizzato per i test *in vivo*, nonostante questa sia la mutazione con i risultati di editing più promettenti nei test sulle cellule delle pazienti.

L'ultimo obiettivo del progetto è quello di identificare degli "outcome funzionali", cioè dei processi alterati in seguito alla mutazione da utilizzare per confermare che la correzione della mutazione ha un effetto positivo sul funzionamento della cellula. In letteratura è stata dimostrata nei modelli di topo l'alterazione della fosforilazione di alcune proteine specifiche appartenenti alla via di segnalazione di mTOR; la fosforilazione è una modifica della proteina che ne controlla la capacità di funzionare e quindi at-

tivare o disattivare i processi a valle. Nel caso specifico, la via di segnalazione a valle di mTOR controlla molti processi cellulari come la traduzione dell'mRNA, la sintesi lipidica e l'autofagia. Abbiamo quindi verificato se le alterazioni della via di segnalazione di mTOR identificate nei topi si ritrovassero anche nei nostri modelli cellulari. I risultati hanno mostrato nei precursori neuronali e nei neuroni con mutazione p.T158M una riduzione dei livelli di fosforilazione analoga a quella vista nei topi; inoltre, l'analisi delle cellule corrette tramite il nostro sistema ha evidenziato un ripristino dei livelli di fosforilazione, suggerendo una correzione anche funzionale. Stiamo attualmente lavorando per confermare i promettenti risultati funzionali, completare le analisi sull'efficacia del sistema nei modelli cellulari 2D e 3D (organoidi) e nei modelli animali e completare la selezione dei nuovi virus chimerici. In conclusione, nonostante gli imprevisti incontrati nel corso del progetto, siamo fiduciosi che il progetto MECPer-3D potrà rappresentare un passaggio fondamentale per la successiva valutazione del *gene editing* come opzione terapeutica nelle pazienti RTT.



Ilaria Meloni è professore associato di Genetica Medica presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università degli Studi di Siena. La sua attività di ricerca si è da sempre focalizzata sulla comprensione delle basi molecolari della disabilità intellettiva e in particolare della Sindrome di Rett. Attualmente si sta concentrando sullo studio di un possibile approccio terapeutico basato sul gene editing con CRISPR/Cas9. In questo ambito, coordina un progetto europeo, nel quale è coinvolta anche AIRETT.

Meccanismi molecolari emergenti della Sindrome di Rett e sindromi del neurosviluppo correlate

Ferdinando Fiumara, Università degli Studi di Torino

La *Sindrome di Rett* (RTT) e il *CDKL5 deficiency disorder* (CDD) sono causati da mutazioni che interessano i geni codificanti, rispettivamente, le proteine MeCP2 e CDKL5. Alcune porzioni di queste proteine sono formate dalla ripetizione di uno stesso aminoacido o da un numero ridotto di aminoacidi che compaiono con elevata frequenza.

Il nostro laboratorio si occupa da più di un decennio dello studio di queste porzioni ripetitive, o a bassa complessità, delle proteine nelle funzioni fisiologiche del sistema nervoso e nelle sue disfunzioni legate ad alcune malattie genetiche.

Il nostro lavoro di ricerca sperimentale in corso presso il Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini' dell'Università degli Studi di Torino in collaborazione con il laboratorio del Prof. Maurizio Giustetto, si focalizza sullo studio dei ruoli funzionali e disfunzionali delle sequenze aminoacidiche ripetitive di MeCP2 e di una regione a bassa complessità di CDKL5.

Stiamo studiando come queste regioni siano in grado di mediare un

processo di condensazione delle proteine nei neuroni chiamato 'separazione di fase liquido-liquido' o 'LLPS'. Entrambe le proteine MeCP2 e CDKL5 sono in grado di formare condensati attraverso LLPS e questo processo è importante per la loro funzione fisiologica. Infatti, la condensazione di queste proteine è importante per regolarne la localizzazione e la funzione. I condensati sono degli agglomerati di proteine non circoscritti da membrane lipidiche ma tenuti insieme da interazioni relativamente deboli tra le proteine. Questi agglomerati proteici si formano transitoriamente e si possono dissolvere fisiologicamente.

Allo stesso tempo, le mutazioni genetiche che causano RTT e CDD possono alterare la normale LLPS di MeCP2 e CDKL5, causando la loro disfunzione patologica. Sia mutazioni genetiche puntiformi, che causano la sostituzione di un aminoacido con un altro in queste proteine, sia mutazioni troncanti, possono portare ad alterazioni dei processi di separazione di fase.

È interessante osservare come le alterazioni della LLPS fisiologica siano

comuni a RTT e CDD. La LLPS mediata dalle regioni ripetitive e a bassa complessità che stiamo studiando rappresenta quindi un meccanismo emergente comune a queste due patologie clinicamente correlate e un potenziale nuovo bersaglio molecolare per future strategie terapeutiche innovative.



Ferdinando Fiumara è attualmente Professore associato presso il Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini" dell'Università degli Studi di Torino. L'attività di ricerca del suo laboratorio si focalizza sullo studio dei ruoli fisiopatologici delle ripetizioni aminoacidiche nelle proteine, in particolare nel contesto di patologie neurodegenerative e del neurosviluppo.



Mirtazapina: un potenziale nuovo farmaco per la Sindrome di Rett

Enrico Tongiorgi, Università di Trieste.

Nel corso degli ultimi due decenni, la ricerca ha esplorato diversi trattamenti mirati a contrastare i deficit neurochimici e strutturali della Sindrome di Rett (RTT). In particolare, l'osservazione che le pazienti Rett hanno bassi livelli dei neurotrasmettitori - molecole che consentono la comunicazione tra le cellule nervose - serotonina, noradrenalina e dopamina ha suggerito l'idea di testare i farmaci della classe degli antidepressivi come possibili candidati per il trattamento della Sindrome di Rett. Nel laboratorio di Neurobiologia Cellulare e dello Sviluppo dell'Università di Trieste, abbiamo individuato un candidato promettente, la mirtazapina (MTZ), un antidepressivo in grado di stimolare un aumento di noradrenalina e serotonina nel cervello. A differenza degli antidepressivi tradizionali, la mirtazapina non solo migliora l'umore, ma ha anche un effetto positivo sull'ansia e sulla qualità del sonno. Utilizzando un modello animale della Sindrome di Rett, costituito da topi maschi in cui era stato eliminato il gene *MeCP2*, abbiamo dimostrato che il trattamento

con MTZ fin dall'esordio dei primi sintomi può contrastare i deficit fisici e comportamentali della RTT (Bitto et al., 2016). Ad esempio, è stato osservato che il trattamento di questi topi con MTZ ripristina lo spessore della corteccia cerebrale che nella RTT è ridotto di circa il 15-20%, ed è la maggiore causa della riduzione del volume complessivo del cervello. Questo effetto positivo è dovuto alla capacità di MTZ di stimolare la crescita dei neuroni piramidali della corteccia cerebrale che nella RTT sono di dimensioni ridotte, consentendo loro, al termine del trattamento, di raggiungere dimensioni e forma normali. Dal punto di vista funzionale, i topi trattati con MTZ presentano un miglioramento della stabilità cardiovascolare, la regolarizzazione del ritmo respiratorio, un riequilibrio tra attività eccitatoria e inibitoria dei circuiti neuronali e una normalizzazione dell'ansia, rappresentando un primo passo avanti nel trattamento della RTT.

Sulla base di questi risultati, in uno studio più recente, abbiamo esaminato l'efficacia di MTZ in topi fem-

mina adulti modello della RTT e in pazienti adulte con RTT (Flores Gutiérrez et al., 2020). Sia nei topi che nelle pazienti, la MTZ ha mostrato un effetto protettivo sulle funzioni motorie, in particolare si è dimostrata efficace nel preservare il controllo e l'apprendimento motorio. Infatti, le femmine di topo adulto eterozigoti per il gene *Mecp2* trattate con MTZ per 4 settimane hanno mostrato notevoli miglioramenti nei compiti di equilibrio e di movimento, oltre a normalizzare i livelli di parvalbumina - un marcatore della funzione dei neuroni con funzione inibitoria della corteccia motoria. Nelle 40 pazienti RTT adulte osservate nello studio clinico, il trattamento con MTZ è stato effettuato per un minimo di 8 mesi fino ad un massimo di 5 anni e non ha mostrato effetti collaterali significativi a parte un episodio di ansia esasperata che ha determinato l'interruzione del trattamento per 2 pazienti. Nelle rimanenti 38 pazienti RTT, MTZ ha portato a miglioramenti significativi nella comunicazione sociale, nella stabilità respiratoria e in alcune capacità motorie. Inoltre, la maggior parte delle pazienti adulte trattate con MTZ ha avuto una grande riduzione della frequenza di episodi di autolesionismo e di aggressività. Questi miglioramenti sono rimasti stabili per periodi di trattamento prolungati, suggerendo che la MTZ può rallentare efficacemente la progressione della RTT.

In uno studio successivo condotto su giovani topi femmine *Mecp2* eterozigoti, nella fase finale dell'adolescenza, ha indicato che la MTZ ha un impatto positivo sullo sviluppo cerebrale, compresi aspetti come la maturazione della rete perineuronale e la funzione dei neuroni parvalbumina, ed ha migliorato non solo le capacità motorie ma anche l'apprendimento e la memoria nei test sulle funzioni cognitive (Flores Gutiérrez et al., 2022).

Nelle nostre indagini più recenti (Roggero et al., 2024) abbiamo approfondito i complessi meccanismi d'azione della MTZ nella RTT. La MTZ è un farmaco che viene som-



ministrato come miscela di due molecole, identiche nella formula, ma aventi un orientamento speculare e definite "enantiomeri R(-) e S(+)". Tramite un programma informatico che consente di visualizzare in 3D ogni proteina del corpo umano, abbiamo esplorato come le due forme speculari di MTZ R(-) e S(+) vanno a legarsi alle proteine bersaglio. Esplorando l'interazione di MTZ R(-) e S(+) con oltre 25.000 "tasche" presenti sulle proteine umane, la modellazione computazionale ha identificato specifici bersagli di legame per i due enantiomeri S(+) e R(-) della MTZ. Sono emerse infatti numerose proteine legate ai principali processi cellulari che risultano alterati nella RTT, quali la regolazione epigenetica dei cromosomi, lo scambio dei segnali intracellulari, la produzione di energia nelle cellule, il metabolismo del colesterolo e il ritmo circadiano, rafforzando l'ipotesi della MTZ quale ottimo candidato, in quanto capace di mitigare le principali alterazioni biochimiche della RTT.

In conclusione, questi risultati sottolineano come la MTZ possa rappresentare un promettente trattamento poliedrico per la RTT, in quanto in grado di affrontare e correggere sia gli squilibri dei neurotrasmettitori, sia i deficit nella struttura del cervello mostrando capacità di ripristinare la funzione corticale sensoriale, l'ap-

prendimento, le capacità motorie, riducendo le problematiche psichiatriche, del sonno e del respiro. Mentre la ricerca continua a svelare tutti i meccanismi d'azione della MTZ, la sua efficacia nel preservare la resilienza neuronale nelle pazienti adulte e nel rallentare la progressione della malattia nei modelli animali offre nuove speranze ai pazienti con RTT e alle loro famiglie. Per questo motivo, il prof. Tongiorgi ha raccolto fondi da fondazioni no-profit e stabilito una collaborazione con 4 ospedali di riferimento per la sindrome di



Enrico Tongiorgi, laureato in biologia all'Università di Pisa, ha ottenuto il PhD in Neurobiologia all'ETH di Zurigo ed ha svolto periodi lavorativi all'Università di Heidelberg, all'MRC di Cambridge e alla SISSA di Trieste. Dal 1998 all'Università di Trieste, dove è attualmente professore ordinario, è stato direttore del Centro BRAIN, delegato del Rettore per la divulgazione e ha fondato l'International Master's Degree in Neuroscience. Dal 2009 studia la Sindrome di Rett.

Rett in Italia (Milano, Genova, Siena e Messina) per intraprendere nel corso del 2025 la prima sperimentazione mondiale della MTZ in un gruppo di pazienti RTT dai 5 ai 42 anni.

Bibliografia

Bittolo T, Raminelli CA, Deiana C, Baj G, Vaghi V, Ferrazzo S, Bernareggi A, Tongiorgi E. Pharmacological treatment with mirtazapine rescues cortical atrophy and respiratory deficits in MeCP2 null mice. *Sci Rep*. 2016 Jan 25;6:19796. doi: 10.1038/srep19796.

Flores Gutiérrez J, De Felice C, Natali G, Leoncini S, Signorini C, Hayek J, Tongiorgi E. Protective role of mirtazapine in adult female Mecp2(+/-) mice and patients with Rett syndrome. *J Neurodev Disord*. 2020 Sep 28;12(1):26. doi: 10.1186/s11689-020-09328-z.

Flores Gutiérrez J, Natali G, Giorgi J, De Leonibus E, Tongiorgi E. Mirtazapine treatment in a young female mouse model of Rett syndrome identifies time windows for the rescue of early phenotypes. *Exp Neurol*. 2022 Jul;353:114056. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114056.

Roggero O.M., Gualandi N., Ciraci V., Berutto V., Carosati E., Tongiorgi E. A computational approach to identify novel protein targets uncovers new potential mechanism of action of mirtazapine S(+) and R(-) enantiomers in Rett syndrome. Submitted November 2024.



Identificazione di nuove molecole attraverso cui gli astrociti privi di *Mecp2* esercitano un'azione sinaptotossica sui neuroni

Angelisa Frasca, Università di Milano

La Sindrome di Rett (RTT) è causata per oltre il 95% dei casi da mutazioni nel gene *MECP2*, localizzato sul cromosoma X. Nonostante il ruolo conclamato di MeCP2 nei neuroni, recenti ricerche indicano un suo coinvolgimento anche negli astrociti, cellule abbondantemente presenti nel cervello responsabili di fornire supporto trofico ed energetico alle cellule neuronali.

Gli astrociti svolgono un ruolo fondamentale nella formazione e nel funzionamento delle sinapsi, che rappresentano i punti di contatto tra neuroni per la trasmissione dei segnali. Poiché nella RTT le sinapsi sono gravemente alterate, un aspetto di grande interesse è comprendere se e in che modo gli astrociti privi di MeCP2 influenzano la loro maturazione.

In questi anni stiamo studiando l'effetto degli astrociti privi di MeCP2 su neuroni sani e mediante esperimenti di microscopia ed analisi molecolari abbiamo analizzato le alterazioni sinaptiche e ricercato i meccanismi molecolari coinvolti, molti dei quali sono ancora in fase di studio.

Ad oggi abbiamo dimostrato che gli astrociti RTT compromettono gravemente la formazione e il funziona-

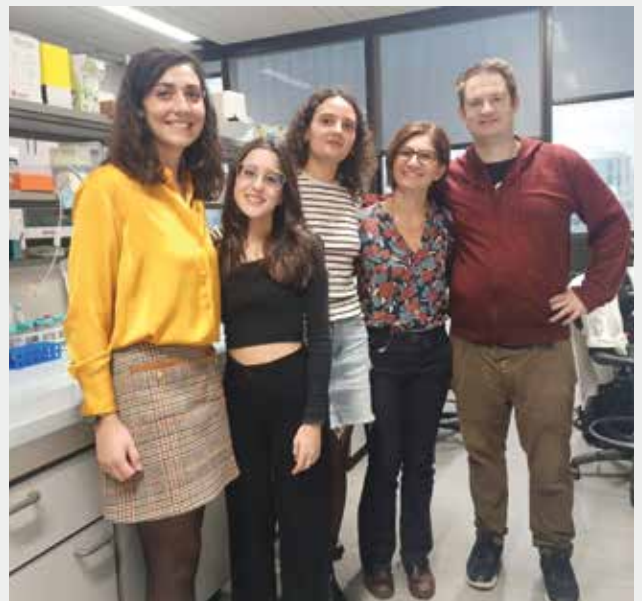
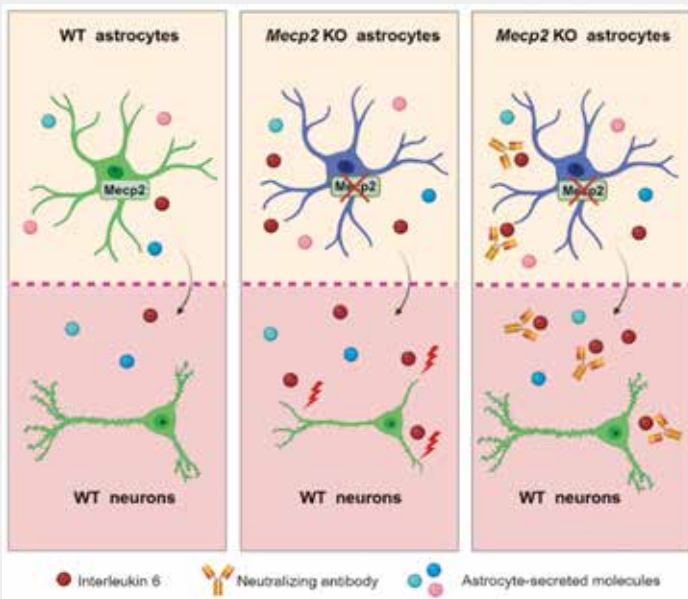
mento delle sinapsi. Le analisi molecolari hanno evidenziato in queste cellule mutate sia l'attivazione di processi infiammatori sia una riduzione del metabolismo del colesterolo. In particolare, abbiamo scoperto che gli astrociti RTT, se posti in coltura con neuroni sani, producono e rilasciano quantità eccessive di Interleuchina-6 (IL-6), una molecola che danneggia le sinapsi. Al contrario, il trattamento su cellule in coltura con un anticorpo diretto contro IL-6 corregge i danni sinaptici causati. Parallelamente abbiamo riscontrato una riduzione del metabolismo del colesterolo negli astrociti mutati e dimostrato che il trattamento con colesterolo riduce i difetti sinaptici.

In conclusione, questi risultati, seppur ottenuti fino ad oggi su cellule in coltura, suggeriscono un coinvolgimento di IL-6 e colesterolo nella Sindrome di Rett e la possibilità di utilizzare queste due molecole per

lo sviluppo di nuove terapie per la malattia.



Angelisa Frasca, si è laureata nel 2004 in Biotecnologie farmaceutiche presso l'Università degli Studi di Milano e nel 2007 ha conseguito il dottorato di ricerca in Neuroscienze. Sempre più convinta di voler lavorare nel campo della Neurobiologia, ha proseguito l'attività di ricerca come post-doc presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, occupandosi dello studio di difetti patogenetici nell'epilessia e nella malattia di Alzheimer. Dal 2015 si occupa dello studio della Sindrome di Rett presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale dell'Università degli Studi di Milano e attualmente coordina alcuni progetti di ricerca volti a comprendere i meccanismi di comunicazione tra astrociti e neuroni nella Sindrome di Rett al fine di determinare nuovi bersagli molecolari e strategie terapeutiche.



Un pannello di terza generazione di piccole molecole evidenzia nuovi modulatori dell'espressione di Mecp2

Andrea Cerase, Università di Pisa

Nelle femmine dei mammiferi, inclusi gli esseri umani, uno dei due cromosomi X viene "spento" in modo casuale per bilanciare l'attività genetica con quella dei maschi, che hanno solo un cromosoma X. Questo processo si chiama inattivazione del cromosoma X (XCI). L'inattivazione del cromosoma X ha implicazioni importanti per alcune malattie genetiche, specialmente quelle che dipendono da geni presenti solo sul cromosoma X, come la Sindrome di Rett.

Per alcune di queste malattie, una strategia di trattamento potrebbe essere "riaccendere" la copia sana dei geni sul cromosoma X che è stato spento. Per capire se fosse possibile farlo, abbiamo condotto una ricerca per identificare molecole che potrebbero invertire l'inattivazione del cromosoma X e riattivare questi geni. Questo ci ha permesso di individuare 11 molecole promettenti e di confermarne l'efficacia di quattro,

testandole su cellule di topo e su cellule neuronali umane. Abbiamo anche utilizzato una molecola chiamata AzaC, nota per la sua capacità di "riaccendere" alcuni geni. Poi, abbiamo usato queste molecole già testate come base per cercare nuove molecole in modo digitale, usando tecniche di intelligenza artificiale (AI). Ora stiamo verificando le previsioni fatte con AI e migliorando chimicamente le quattro molecole migliori.

Il nostro obiettivo finale è testare questi composti in cellule derivate da pazienti e in modelli di malattia nei topi, per assicurarci che siano sicuri e che possano migliorare i sintomi delle malattie. Questo studio potrebbe fornire strumenti completamente nuovi per capire meglio come viene mantenuta l'inattivazione del cromosoma X e per sviluppare trattamenti per persone colpite da rari disturbi genetici legati al cromosoma X.



Andrea Cerase ha studiato Biologia Molecolare all'Università di Napoli e nel 2002 si è laureato summa cum laude. Successivamente, si è unito al gruppo del Prof. Maurizio D'Esposito presso l'Istituto di Genetica e Biofisica (IGB-CNR) di Napoli. È stato durante questo periodo che il suo interesse per l'epigenetica ha iniziato a prendere forma. Ha lavorato con il Prof. Neil Brockdorff all'Imperial College di Londra nel 2006, poi nel 2013, con il gruppo del Prof. Phil Avner presso l'EMBL-Roma. Nel 2018, Andrea ha istituito il proprio laboratorio presso il Blizard Institute, Queen Mary University di Londra. Nel 2022, si è trasferito al Dipartimento di Biologia dell'Università di Pisa. La sua ricerca si concentra principalmente sull'epigenetica, l'inattivazione del cromosoma X (XCI) e gli RNA lunghi non codificanti (lncRNA), con particolare interesse per i disturbi neuroevolutivi legati al cromosoma X, come la sindrome di Rett e la sindrome da CDKL5.



Il potenziale terapeutico dell'inibizione dell'ATM nella Sindrome di Rett: intuizioni da studi comportamentali e molecolari

Flavia Antonucci, Università di Milano

Scoperte recenti suggeriscono che correggere i difetti dello sviluppo del sistema inibitorio tramite intervento farmacologico potrebbe rappresentare una strategia promettente per il trattamento di disturbi cognitivi e neuro-evolutivi. La nostra recente ricerca ha identificato l'Ataxia Telangiectasia Mutata (ATM) come una nuova proteina che, modulando l'espressione del cotrasportatore del cloro KCC2, controlla lo sviluppo del sistema inibitorio. In particolare, nei nostri modelli che esprimono meno Atm, abbiamo osservato livelli elevati di KCC2, e una coerente modulazione dello sviluppo dell'inibizione GABAergica.

La Sindrome di Rett (RTT) è un disturbo del neurosviluppo causato da mutazioni nel gene che codifica per la proteina 2 metil-CpG legata all'X (MECP2), un regolatore epigenetico che controlla l'espressione genica. I modelli sperimentali con mutazioni sul gene *Mecp2* (*Mecp2y/-*) mostrano uno sviluppo GABAergico ritardato e bassi livelli di espressione del cotrasportatore di cloro KCC2 in specifiche regioni cerebrali, come evidenziato sia in modelli di labora-

torio che in tessuti post-mortem di pazienti RTT.

Sulla base di queste evidenze abbiamo ipotizzato di poter correggere il difetto sul cloro modulando l'attività di Atm, così da normalizzare anche lo sviluppo del sistema GABAergico che nella RTT è, infatti, ritardato. Abbiamo, quindi, testato questa ipotesi in differenti modelli Rett e osservato il recupero grazie a molteplici approcci che vanno dalla biologia molecolare, all'imaging, alla biochimica, elettrofisiologia e analisi funzionali. I nostri esperimenti mostrano come, riducendo l'attività kinasica di Atm nella Sindrome di Rett durante lo sviluppo neuronale postnatale, si riesca a promuovere l'attività di un fattore di trascrizione appartenente alla famiglia Egr che durante lo sviluppo promuove e regola i livelli di KCC2. Conseguentemente, lo sviluppo del sistema inibitorio viene corretto grazie all'uso dell'inibitore e così il bilanciamento delle sinapsi eccitatorie e inibitorie. Gli esperimenti mostrano non solo il miglioramento dei difetti cognitivi ma anche un inaspettato recupero dei difetti a carico del siste-

ma respiratorio con prolungamento dell'aspettativa di vita. I risultati, che verranno a breve pubblicati, supportano studi ulteriori sull'inibizione di Atm nella Sindrome di Rett come potenziale approccio farmacologico nuovo.



Flavia Antonucci ha conseguito la laurea presso l'Università di Pisa in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e il dottorato in Neuroscienze di Base e dello Sviluppo sempre presso l'Università di Pisa. Successivamente ha trascorso un periodo in Germania a Bonn presso il Life&Brain Center per poi spostarsi definitivamente a Milano. Oggi, ricopre il ruolo di professore Associato presso Università degli Studi di Milano nel settore Farmacologia e Tossicologia.



Base e Prime Editing come nuovi trattamenti personalizzati per la Sindrome di Rett

Dario Balestra, Università di Ferrara

La Sindrome di Rett è un raro disturbo genetico neurologico che colpisce principalmente le bambine, causando gravi disabilità in vari aspetti della vita quotidiana, come parlare, camminare, mangiare e respirare. La ricerca di questo progetto si è concentrata sullo sviluppo di tecnologie avanzate di editing genetico per la correzione di mutazioni nonsense nel gene MECP2.

Sono state impiegate due tecnologie principali: gli Adenine Base Editors (ABEs) e il Prime Editing (PE). Gli ABEs sono in grado di convertire un nucleotide in un altro (in questo caso A in G), mentre il PE è una tecnologia più flessibile che può editare il DNA in svariati modi. L'obiettivo della ricerca è stato quello di sviluppare e sfruttare questi approcci per correggere le varianti nonsense più frequenti del gene MECP2 a livello del DNA, ripristinando così l'espressione della proteina. Gli esperimenti condotti su modelli cellulari hanno confermato il ruolo causativo delle mutazioni analizzate e, soprattutto, hanno dimostrato che, attraverso una fase di screening, gli

approcci ABE e PE sono in grado di correggere le mutazioni selezionate, ripristinando la corretta espressione della proteina funzionante.

La correzione è stata evidente sia a livello del DNA che a livello proteico, con la comparsa della proteina che inizialmente era completamente assente. Studi successivi in un modello cellulare ex-vivo, utilizzando fibroblasti cutanei di una paziente, hanno dimostrato una correzione efficiente della mutazione p.R294X a livello del DNA e della proteina, confermata da diverse analisi. Le analisi sugli effetti indesiderati del trattamento sul DNA sembrano indicare un'elevata sicurezza, ma ulteriori studi sono necessari per confermare questa osservazione.

In conclusione, gli approcci ABE/PE utilizzati possono correggere efficacemente le mutazioni nel gene MECP2 a livello del DNA, ripristinando così la corretta espressione della proteina funzionante. I dati ex-vivo suggeriscono, inoltre, un vantaggio positivo delle cellule corrette, aprendo così nuove opportunità di ricerca, e mostrano un profilo di sicurezza

promettente per gli editor selezionati. Questi risultati suggeriscono un elevato potenziale terapeutico, che andrà valutato nei modelli murini disponibili della Sindrome di Rett.



Dario Balestra, nato a Ferrara nel 1983, ha conseguito la laurea in Scienze Biologiche. Sempre a Ferrara, nel 2012, ha conseguito il dottorato di ricerca in Biologia Molecolare e Biochimica, dove poi ha proseguito la ricerca prima come Ricercatore a tempo determinato e, dal 2022, come Professore Associato. Fin dagli albori, i principali interessi e le linee di ricerca riguardano lo studio e la caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base delle malattie genetiche. Sfrutta poi queste conoscenze per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici a tutti i livelli dell'informazione genetica, utilizzando sia modelli cellulari che animali per valutare il loro impatto terapeutico.



Recupero dei deficit neurologici tramite una versione mutata del Fattore di Crescita Nervoso (NGF) in un modello murino della Sindrome di Rett

Simona Capsoni, Università di Ferrara

La Sindrome di Rett è una rara malattia genetica per la qual manca ancora una terapia efficace priva di effetti collaterali. In questo studio, abbiamo esaminato il potenziale terapeutico di una versione modificata e indolore del Fattore di Crescita Nervoso (NGF), chiamata hNGFp (fattore di crescita nervoso umano indolore), somministrato tramite un metodo non invasivo che prevede l'inalazione attraverso il naso, in modelli murini della Sindrome di Rett.

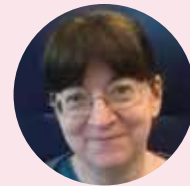
I nostri risultati mostrano che (i) un trattamento a lungo termine, iniziato all'età di due mesi e proseguito per tutta la vita, migliora la probabilità di sopravvivenza e porta a significativi miglioramenti nei comportamenti dei topi MeCP2^{+/-}. Inoltre, (ii) un trattamento breve di un mese con hNGFp, iniziato a tre mesi di età (subito dopo la comparsa dei primi sintomi), ha mostrato effetti positivi su

una specifica popolazione di neuroni, i neuroni colinergici del setto mediale, che sono noti bersagli del NGF.

Abbiamo anche osservato che i topi MeCP2^{+/-} presentano anomalie nella struttura della microglia (le cellule immunitarie del cervello), anomalie che sono state completamente corrette con il trattamento hNGFp. Per comprendere meglio l'effetto di hNGFp sulle cellule della microglia, abbiamo analizzato il profilo delle citochine (molecole con cui la microglia comunica con i neuroni) nei topi dopo il trattamento, scoprendo che hNGFp ha ripristinato l'equilibrio di queste molecole.

In conclusione, la somministrazione nasale di hNGFp sembra alleviare i sintomi della Sindrome di Rett nei topi attraverso una forte azione neuroprotettiva, che agisce sia di-

rettamente sui neuroni bersaglio sia indirettamente attraverso il supporto della microglia.



Simona Capsoni è professoressa di fisiologia presso l'Università degli Studi di Ferrara ed è affiliata alla Scuola Normale Superiore di Pisa dove svolge la sua attività di ricerca incentrata nel trovare una applicazione clinica del Fattore di Crescita Nervoso (NGF) per la cura di malattie neurodegenerative e del neurosviluppo, inclusa la Sindrome di Rett.



Ingegnerizzazione del *Toxoplasma Gondii* per la veicolazione di proteine terapeutiche nei neuroni

Nicolò Caporale, Università di Milano

Nel mio intervento durante il congresso "SINDROME DI RETT: OLTRE LA TERAPIA GENICA" ho presentato i risultati del recente lavoro, pubblicato sulla rivista scientifica *Nature Microbiology* in collaborazione con un team internazionale di ricercatori, nel quale abbiamo ingegnerizzato il parassita *Toxoplasma gondii* per trasportare la proteina MeCP2 nei neuroni umani, con potenziale per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per la Sindrome di Rett.

La nostra attività di ricerca si occupa principalmente di studiare lo sviluppo del sistema nervoso centrale umano utilizzando modelli sperimentali in vitro basati su cellule staminali umane, e in particolare su organoidi cerebrali. I nostri progetti di ricerca sono volti a svelare i complessi meccanismi che regolano lo sviluppo del cervello e l'insorgenza di disordini del neurosviluppo, indagando l'impatto di fattori genetici e ambientali.

Utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), cellule che riprogrammiamo allo stato di pluripotenza a partire da cellule somatiche di pazienti, negli ultimi anni abbiamo

sviluppato e ottimizzato protocolli che ci permettono di differenziare da queste organoidi di corteccia cerebrale, modelli sperimentali avanzati che ricapitolano i principali processi molecolari e cellulari che avvengono nelle fasi precoci dello sviluppo del cervello umano.

Nello specifico contesto della Sindrome di Rett, in maniera complementare alle promettenti ricerche di colleghi che stanno studiando i meccanismi molecolari della sindrome attraverso gli organoidi, abbiamo ingegnerizzato il parassita *Toxoplasma gondii* e lo abbiamo sfruttato come sistema di trasporto e rilascio della proteina MeCP2 nei neuroni. I risultati indicano che il *Toxoplasma* ingegnerizzato può rilasciare efficacemente la proteina nelle cellule di organoidi di corteccia cerebrale umana e indurre effetti trascrizionali nel pathway regolato da MeCP2. Inoltre, i nostri collaboratori hanno validato l'efficienza del sistema anche in modelli murini, mostrando che dopo iniezione intraperitoneale, il *Toxoplasma* ingegnerizzato ha infettato il cervello del topo e rilasciato MeCP2 nei neuroni.

Questo studio apre nuove possibilità per la ricerca e le terapie per la Sindrome di Rett, tuttavia, sono necessari ulteriori sviluppi per affrontare le sfide legate all'attenuazione del parassita e all'aumento dell'efficienza del rilascio.



Nicolò Caporale si è laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Bologna. Successivamente ha conseguito il PhD presso la Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM) e svolge la sua attività di ricerca come post-doc dell'Università di Milano presso i laboratori del Centro di Neuogenomica dello Human Technopole. La sua ricerca si concentra sulle cause genetiche e ambientali dei disordini del neurosviluppo, con particolare attenzione alla regolazione endocrina sullo sviluppo del cervello, attraverso l'utilizzo di cellule staminali e organoidi cerebrali.



Le alterazioni del metabolismo degli sfingolipidi nella Sindrome di Rett: nuovo bersaglio per una terapia basata sul riposizionamento di farmaci

Floriana Della Ragione, IGB-CNR Napoli

Il principale interesse di ricerca del nostro laboratorio riguarda lo studio dei meccanismi molecolari alterati nella Sindrome di Rett, con un'attenzione speciale sul ruolo svolto dalla proteina MeCP2.

La Sindrome di Rett è causata principalmente da difetti molecolari nel gene *X-linked Methyl-CpG-binding Protein 2 (MECP2)*, che codifica per una proteina importante per il corretto funzionamento del cervello.

Nonostante i numerosi sforzi effettuati dalla comunità scientifica negli ultimi decenni, ad oggi, il meccanismo patogenetico che sottende questa malattia non è del tutto chiaro e non sono disponibili cure definitive, ma soltanto trattamenti palliativi.

Alcuni studi pubblicati diversi anni fa avevano evidenziato nel cervello

di pazienti Rett alterazioni nei livelli di alcuni sfingolipidi, molecole con un ruolo chiave nel cervello, organo in cui i gangliosidi rappresentano gli sfingolipidi più abbondanti. Tuttavia, tali dati sono rimasti, finora, ancora frammentari.

Difetti nel metabolismo degli sfingolipidi sono stati correlati a diverse patologie neurologiche, i cui sintomi includono epilessia, atrofia cerebrale e disabilità intellettive; ciò sottolinea la rilevanza di tali molecole per la fisiologia del cervello.

Qualche anno fa, il nostro gruppo di ricerca, in collaborazione con il Prof. G. D'Angelo (IBBC-CNR, Napoli; EPFL, Losanna, Svizzera) e con la dott.ssa S. Russo (Istituto Auxologico Italiano, Cusano Milanino, Milano), ha evidenziato che nel cervello del topo modello della Sindrome di Rett privo

della proteina MeCP2, nei neuroni di topo portatori delle due delle mutazioni più frequenti nelle pazienti Rett, MeCP2-T158M ed MeCP2-R306C, e nei neuroni ottenuti dal differenziamento di cellule iPSC di pazienti Rett, esiste uno sbilanciamento del metabolismo degli sfingolipidi. Abbiamo evidenziato una produzione anomala di numerosi sfingolipidi ed una ridotta abbondanza di alcuni gangliosidi, sfingolipidi complessi con una funzione protettiva nei neuroni. Inoltre, negli stessi modelli Rett vi è un'alterata espressione di molti geni che codificano per proteine ed enzimi coinvolti nel metabolismo degli sfingolipidi, che definiamo sfingo-geni, la cui regolazione sembrerebbe dipendere dalla proteina MeCP2.

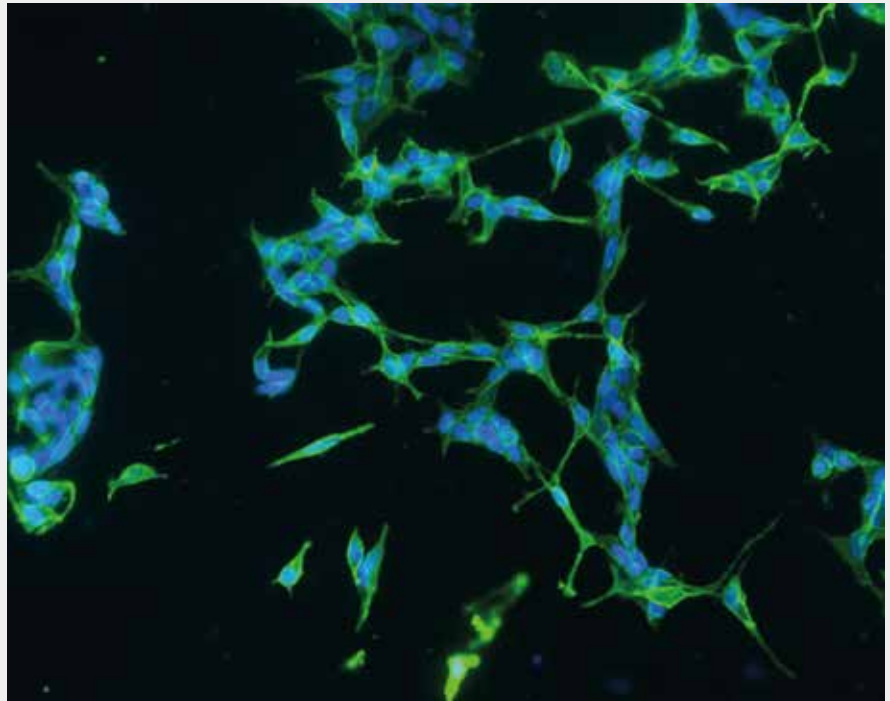
Questi risultati consentono di ipotizzare che, in condizioni fisiologiche,



MeCP2 regoli il metabolismo degli sfingolipidi e che un'alterazione di tale processo, causata da disfunzioni della proteina MeCP2, possa contribuire alle manifestazioni patologiche della Sindrome di Rett. È ipotizzabile, quindi, che una strategia terapeutica mirata alla correzione di questo difetto metabolico possa attenuare la sintomatologia Rett.

In quest'ottica, il nostro gruppo di ricerca, supportato anche da AiRETT, sta focalizzando l'attenzione su analoghi della sfingosina 1-fosfato (componente strutturale degli sfingolipidi), molecole capaci di attraversare la barriera emato-encefalica, il cui utilizzo è già stato approvato per il trattamento della sclerosi multipla, per cui il loro impiego nella Sindrome di Rett rappresenterebbe un riposizionamento del farmaco. Esperimenti effettuati di recente dimostrano che nel topo modello Rett privo della proteina MeCP2, un trattamento con un analogo della sfingosina 1-fosfato già in uso da diversi anni per il trattamento della sclerosi multipla, migliora la sintomatologia tipica della Sindrome di Rett, aumenta l'aspettativa di vita e riduce la perdita di peso corporeo. Inoltre, analisi di tipo molecolare ancora in corso, suggeriscono che questo farmaco sia in grado di correggere i difetti di espressione del fattore neurotrofico *Bdnf* e di diversi sfingo-geni, dati che consentono di ipotizzare un suo effetto benefico sui neuroni e sulle alterazioni del metabolismo degli sfingolipidi. Inoltre, in collaborazione con la dott. Silvia Russo, abbiamo messo in luce la capacità di questo trattamento farmacologico di stimolare l'allungamento di neuroni ottenuti dal differenziamento di cellule iPSC di pazienti Rett, che generalmente mostrano un difetto di lunghezza.

Incoraggiati dai risultati ottenuti con questo primo trattamento farmacologico, stiamo, attualmente, testando l'effetto di un analogo della sfingosina 1-fosfato di nuova generazione, recentemente approvato per il trattamento della sclerosi multipla. Sebbene ancora preliminari, i dati



ottenuti suggeriscono che questa nuova molecola, analogamente al primo farmaco testato, sia capace di attenuare la sintomatologia Rett nel topo modello Rett privo della proteina MeCP2.

Gli studi attualmente in corso sono mirati a comprendere in modo esaustivo i meccanismi molecolari che sottendono le disfunzioni del metabolismo degli sfingolipidi nella Sindrome di Rett, definire in modo chiaro il loro ruolo nella patologia e testare l'efficacia dell'analogo della sfingosina 1-fosfato di nuova generazione in diversi modelli animali e cellulari della Sindrome di Rett, inclusi quelli portatori di mutazioni frequenti nelle pazienti e, quindi, più "vicini" alla condizione patologica umana. Per la realizzazione di queste ricerche, oltre ad essere supportati da AiRETT, abbiamo ottenuto, di recente, anche il supporto economico della fondazione Teletthon.

Auspichiamo che i risultati ottenuti con questi studi possano ampliare le conoscenze sui meccanismi molecolari alla base della patogenesi della Sindrome di Rett e gettare le basi per la messa a punto di protocolli terapeutici per i pazienti.



Floriana Della Ragione si è laureata in Biologia presso l'Università di Napoli Federico II, si è specializzata in Genetica Medica all'Università di Ferrara ed ha conseguito il PhD in Biologia Avanzata presso l'Università di Napoli Federico II. Ha svolto la sua attività di ricerca in qualità di PhD student e, successivamente, di post-doc presso l'Istituto di Genetica e Biofisica A. Buzzati-Traverso, CNR, Napoli, dove attualmente dirige il Laboratorio di Genomica Funzionale ed Epigenetica. Da molti anni, la sua attività di ricerca è focalizzata sullo studio dei meccanismi genetici ed epigenetici deregolati nella Sindrome di Rett, mediante l'utilizzo di diversi sistemi modello animali e cellulari. Attualmente, le sue ricerche sono concentrate sullo studio delle alterazioni del metabolismo dei glicosfingolipidi nei differenti sistemi modello della Sindrome di Rett, con una particolare attenzione ai meccanismi molecolari sottostanti ed alla correzione di tali difetti attraverso approcci farmacologici appropriati.

Non solo un fattore di trascrizione: controllo multilivello dell'espressione dei geni neuronali e dell'attività degli elementi di DNA mobili della famiglia L1, da parte del gene FOXG1, specificamente mutato in un sottoinsieme di casi di Sindrome di Rett

Antonello Mallamaci, SISSA, Trieste, Italy

Il gene FOXG1 guida la sintesi di un fattore di trascrizione (ovvero di una proteina che a sua volta controlla la sintesi degli RNA messaggeri di migliaia di geni), noto quale organizzatore dello sviluppo del cervello anteriore, con particolare riferimento alla architettura ed alle proprietà elettriche dei neuroni della corteccia cerebrale. La disponibilità di una sola copia correttamente funzionante di FOXG1 in luogo delle solite due può portare ad una variante congenita della Sindrome di Rett, caratterizzata da debole tono muscolare con alterata reattività, microcefalia, ritardo di sviluppo neurocognitivo, epilessia e disturbi dello spettro autistico.

A seguito dell'osservazione della proteina FOXG1 fuori del nucleo (la sede dove l'RNA messaggero è sintetizzato), specificamente nel citoplasma (il compartimento della cellula dove le proteine sono sintetizzate), abbiamo sospettato che, in aggiunta al suo ruolo di fattore di trascrizione, FOXG1 potesse essere coinvolto nel controllo della sintesi delle proteine (o "traduzione"). Abbiamo trovato che FOXG1 stimola il reclutamento ai ribosomi (le macchine cellulari dove sono sintetizzate le proteine) dell'RNA messaggero del gene *Grin1*. Quest'ultimo specificamente codifica per la subunità maggiore di una famiglia di recettori neuronali (ovvero di antenne di superficie delle cellule nervose), deputati a "sentire" il neurotransmettitore glutammato. Abbiamo scoperto che FOXG1 aumenta la velocità di sintesi di tale subunità, senza tuttavia incrementarne la stabilità. Abbiamo dimostrato che alla base di ciò vi è l'interazione fra FOXG1, l'RNA messaggero di *Grin1* ed il fattore di traduzione generale EIF4E. Infine, abbiamo visto che la sintesi di questa subunità si autoregola, verosimilmente per evitare eccessi di attività neuronale e che FOXG1 promuove tale autoregolazione.

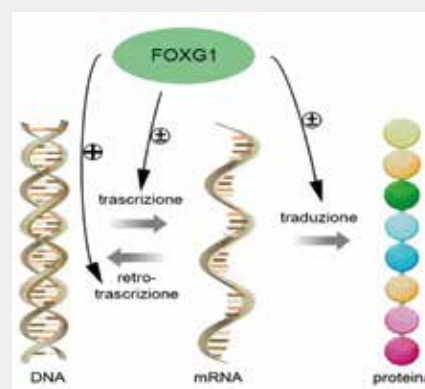
Successivamente, grazie ad un'analisi molecolare sistematica, abbiamo desunto che FOXG1 deve essere coinvolto nel controllo della sintesi di centinaia di diverse proteine, regolando il reclutamento dei ribosomi ai corrispondenti RNA messaggeri ed il loro successivo scorrimento lungo questi ultimi. In casi selezionati ab-

biamo confermato tale conclusione con saggi sperimentali specifici. Da notare: l'impatto di FOXG1 sulla sintesi delle proteine è un fenomeno primario, che ha luogo indipendentemente dall'ulteriore controllo esercitato da parte di FOXG1 stesso su due fasi notevoli della maturazione delle molecole di RNA messaggero. Inoltre, cosa notevole, tale impatto è replicato da una variante artificiale citoplasmatica di FOXG1, incapace di entrare nel nucleo. Tutto ciò indica che FOXG1 è un vero fattore di traduzione (oltre che di trascrizione), capace di regolare l'espressione dei suoi geni bersaglio secondo complesse articolazioni temporali, una cosa questa di grande rilevanza per il funzionamento normale e patologico dei nostri circuiti nervosi.

Successivamente, ispirati dalla presenza in essi di sequenze di DNA tipicamente riconosciute da FOXG1, abbiamo ipotizzato che FOXG1 potesse inibire la trascrizione dei retrotrasposoni L1. Questi sono dei "vecchi parassiti molecolari", che dopo avere massicciamente infettato nel corso dell'evoluzione - in più ondate - il nostro DNA, sono stati opportunamente "messi a tacere" da parte dei nostri sistemi di difesa molecolare, per essere riattivati - in maniera limitata e controllata - soltanto in alcune "occasioni speciali", nelle quali essi possono svolgere un ruolo a noi non più dannoso ma utile. Come previsto, abbiamo trovato che FOXG1 inibisce la trascrizione degli elementi L1, specificamente nei neuroni della corteccia cerebrale. In maniera del tutto inaspettata, abbiamo poi scoperto che la stessa proteina FOXG1 promuove fortemente la "retrotrascrizione" degli L1, vale a dire quel processo tramite il quale, partendo dall'RNA messaggero di tali elementi, sono prodotte nuove copie in DNA degli stessi. In questo modo FOXG1 rende possibile l'aumento del numero di copie degli elementi L1 che ha luogo fisiologicamente nella nostra corteccia cerebrale nel corso della vita prenatale.

La complessità delle funzioni di FOXG1 emergente da questi studi, funzioni non ristrette al solo controllo della trascrizione ma estese a traduzione e retrotrascrizione, conferma

l'opportunità - in caso di mutazioni a suo carico - di provare a correggerle o antagonizzarle in maniera diretta, piuttosto che tentare di compensarne le conseguenze negative "a valle", una per una. In più, l'articolazione temporale particolarmente precoce del "lavoro molecolare" svolto da FOXG1 nei diversi contesti suggerisce di provare ad anticipare tali interventi terapeutici il più possibile, idealmente alla vita prenatale.



Antonello Mallamaci ha contribuito a ricostruire i meccanismi molecolari di controllo dello sviluppo embrionale del cervello anteriore, dalla specificazione iniziale alla maturazione tissutale e funzionale avanzata, ed ha lavorato alla messa a punto di metodi di terapia delle aploinsufficienze geniche neuropatogeniche. Al momento, il suo Gruppo di lavoro è specificamente focalizzato sulla dissezione funzionale del controllo multi-livello giocato da parte del gene FOXG1 sulla attività neuronale e sulle funzioni cognitive, come pure sul trattamento di precisione delle aploinsufficienze alla base di un sottoinsieme di casi di sindrome di FOXG1.

Pathway intracellulari alterati e biomarcatori del disordine da deficienza di CDKL5

Maurizio Giustetto, Università di Torino

Mutazioni nel gene CDKL5 e i loro effetti

Il disturbo da carenza di CDKL5 (CDD) è una grave malattia neurogenetica causata da mutazioni nel gene CDKL5, che si trova sul cromosoma X. Questa condizione, che colpisce circa 1 bambino su 40-50.000 (soprattutto femmine), provoca gravi disabilità intellettive, motorie e sensoriali, oltre a epilessia farmacoresistente e movimenti ripetitivi delle mani simili a quelli dell'autismo. Purtroppo, al momento non esiste una cura per questa malattia, e le terapie disponibili si limitano a ridurre le crisi epilettiche.

Il gene CDKL5 produce una proteina fondamentale per lo sviluppo del cervello, presente sia nei neuroni eccitatori che inibitori. Questa proteina svolge diverse funzioni: nel nucleo cellulare regola l'attività dei geni, mentre nel citoplasma contribuisce alla formazione e maturazione delle connessioni tra i neuroni (sinapsi).

Nuove scoperte grazie ai campioni di cervello umano post-mortem

Presso il nostro laboratorio, abbiamo confrontato i risultati ottenuti sui modelli animali con i dati ricavati da due campioni di cervello di pazienti con CDD forniti dall'Harvard Brain Bank (USA). Abbiamo scoperto che i problemi osservati nei topi con mutazioni nel gene CDKL5 – come difetti nelle sinapsi – sono simili a quelli presenti nel cervello umano dei pazienti CDD. Questo suggerisce che le sostanze sperimentali che migliorano questi difetti nei topi potrebbero essere studiate per lo sviluppo di nuove terapie per l'uomo.

Alterazioni nei geni e nei processi cerebrali

Analizzando il DNA delle cellule cerebrali dei pazienti CDD, abbiamo identificato 145 geni con livelli di attività anomali. La maggior parte di questi geni è più attiva del normale, in particolare negli oligodendrociti, le cellule che producono la mielina.

La mielina è una sostanza che riveste i neuroni, permettendo ai segnali nervosi di viaggiare rapidamente e in modo efficiente.

Problemi di mielina nei pazienti CDD

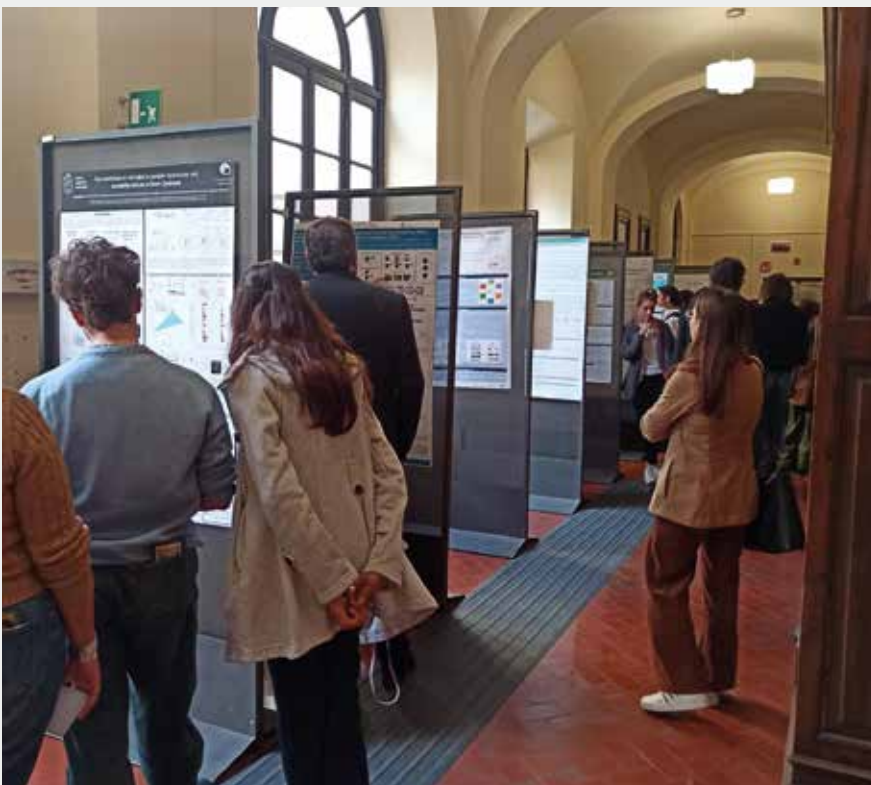
Abbiamo osservato una riduzione significativa della mielina nel cervello dei pazienti rispetto ai controlli sani, un risultato confermato dalle analisi biochimiche. Anche il numero di oligodendrociti era ridotto, suggerendo che il danno alla mielina potrebbe essere una caratteristica chiave della CDD.

Conferme dai modelli murini

Utilizzando queste informazioni ricavate dai campioni umani, siamo tornati a studiare i topi modello con mutazioni CDKL5. Abbiamo dimostrato che la mielina subisce gravi alterazioni, che si traducono in problemi motori significativi. Inoltre, le stesse sostanze sperimentali che migliorano i difetti sinaptici nei topi hanno effetti positivi anche sulla mielina.

Conclusione

I nostri risultati mostrano che combinando studi su modelli animali e campioni umani è possibile identificare alterazioni nei neuroni, nelle sinapsi e nelle cellule gliali, altrimenti difficili da individuare. Questo approccio, insieme all'utilizzo di nuove tecniche come le cellule umane riprogrammate in neuroni o gli organoidi cerebrali, ci aiuterà a capire meglio i meccanismi alla base della CDD e a sviluppare terapie più efficaci per questa grave malattia.



Maurizio Giustetto è Professore Associato di Anatomia Umana presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino. Dal 2006 si dedica allo studio delle basi neurobiologiche di rari disturbi genetici dello sviluppo come il disturbo da deficit di CDKL5 e la Sindrome di Rett.

Il ripristino della proteina CDKL5 in un contesto di perdita neuronale a mosaico migliora significativamente il fenotipo patologico della CDD

Giorgio Medici, Marianna Tassinari, Stefania Trazzi, Manuela Loi, Nicola Mottolese, Angelica Bove, Giulia Candini, Federica Trebbi, Elisabetta Ciani, Università di Bologna

Mutazioni nel gene *CDKL5* sono alla base di una grave forma di encefalopatia epilettica, il disturbo da deficit di *CDKL5* (CDD). Sfortunatamente, ad oggi, per il disturbo CDD non esistono terapie efficaci. Di recente abbiamo dimostrato che attraverso un innovativo approccio di terapia genica, che consente l'espressione di una proteina *CDKL5* funzionale, è possibile ripristinare diverse alterazioni comportamentali e neuroanatomiche nel modello di topo della patologia, rappresentato dai topi maschi privi del gene *Cdkl5*. Questo importante risultato offre una speranza per lo sviluppo di una terapia genica efficace nei pazienti affetti da CDD. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo approccio non sono state ancora studiate nel modello animale che meglio rappresenta la condizione umana, rappresentato dal topo femmina eterozigote per la mancanza di *Cdkl5*. Questo costituisce una grave lacuna, poiché la maggior parte dei bambini affetti da CDD sono femmine eterozigoti per mutazioni nel gene *CDKL5*. In questo contesto, a causa di un fenomeno di inattivazione casuale di uno dei due cromosomi X su cui è localizzato il gene, si crea una condizione definita di "mosaicismo" per cui alcune cellule nelle bambine esprimono la forma sana di *CDKL5*, mentre altre la forma mutata. Di conseguenza il modello murino più vicino alla realtà della patologia umana è rappresentato dai topi femmine eterozigoti per *Cdkl5*, anche in considerazione del fatto che, a differenza degli altri modelli animali, nei topi in eterozigosi si sviluppa con l'invecchiamento un'epilessia spontanea, tratto distintivo della patologia.

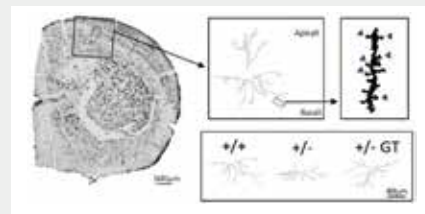
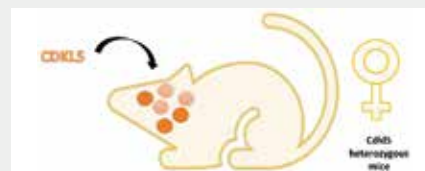
Sfruttando questo modello animale, il nostro studio è stato finalizzato ad ottenere informazioni in termini di efficacia e sicurezza della terapia genica, informazioni fondamentali per accelerare il passaggio da una fase preclinica a studi clinici. Lo studio è stato volto a determinare: 1) l'efficacia terapeutica che possiamo ottenere

in seguito al ripristino dell'espressione di una proteina *CDKL5* funzionale, 2) se la sovraespressione di *CDKL5* nelle cellule cerebrali che già esprimono la forma sana può dare origine ad effetti negativi o risposte infiammatorie; risposte che, se si verificassero, rappresenterebbero un ostacolo significativo alla possibilità di utilizzare l'approccio di terapia nelle bambine affette da CDD.

I risultati che abbiamo ottenuto sono molto promettenti in quanto dimostrano che l'approccio di terapia genica da noi proposto, in grado di promuovere una più ampia bio-distribuzione della proteina terapeutica nel tessuto cerebrale, è in grado di portare ad un netto miglioramento dei deficit cognitivi e comportamentali che caratterizzano i topi femmine eterozigoti per la mancanza di *CDKL5*. Questo in conseguenza al fatto che la proteina *CDKL5* funzionale che viene ripristinata nelle cellule cerebrali permette di correggere le alterazioni neuroanatomiche causate dall'assenza di *CDKL5*. È importante sottolineare che non abbiamo osservato effetti collaterali dovuti al sovradosaggio della proteina nelle cellule che già la esprimono, né reazioni infiammatorie legate alla sua espressione. Questo indica che l'approccio di terapia genica, oltre a promuovere un effetto terapeutico, non sembra dare origine a effetti collaterali nocivi.

Attualmente, stiamo concludendo studi volti a verificare l'efficacia dell'approccio di terapia genica nel contrastare l'insorgenza dell'epilessia spontanea che caratterizza questo modello murino, un'informazione anch'essa importante poiché attualmente molti dei bambini affetti da CDD risultano refrattari ai classici trattamenti antiepilettici.

In conclusione, i risultati ottenuti forniscono una prima evidenza dell'efficacia e della sicurezza della ri-espressione della proteina *CDKL5* nel contesto in eterozigosi (espressione a mosaico), aspetto che suggerisce il potenziale di questo approccio per il trattamento dei pazienti CDD.



Giorgio Medici, Dottore di ricerca nel campo delle neuroscienze, è ora ricercatore presso l'Università di Bologna. La sua ricerca ha un forte focus su studi preclinici volti a comprendere le malattie neurologiche infantili dovute ad alterazioni dello sviluppo cerebrale, in particolare il Disturbo da Deficit di *CDKL5* (CDD). Combinando studi in vivo e in vitro, indaga i meccanismi alla base delle anomalie dello sviluppo cerebrale e si dedica allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate al miglioramento del fenotipo patologico.

I difetti associati ai microtubuli come strumento funzionale per studiare le conseguenze delle mutazioni in CDKL5

Isabella Barbiero, Università di Insubria

Il disordine da deficit di CDKL5 (CDD) è una patologia genetica rara caratterizzata da encefalopatia epilettica farmacoresistente a esordio precoce, disturbi motori, cognitivi, visivi e autonomici. La CDD è causata da mutazioni nel gene cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) localizzato sul cromosoma X. Da un punto di vista clinico i pazienti CDD possono essere suddivisi in due grandi gruppi sulla base del tipo di difetto genetico: a) pazienti caratterizzati da piccole e grandi delezioni e mutazioni frameshift che in generale causano la perdita dell'espressione del 50% di CDKL5 e b) pazienti caratterizzati da mutazioni missenso che portano al cambiamento di un solo aminoacido e quindi hanno un 50% di CDKL5 alterato. Questo tipo di difetti interessa principalmente una parte specifica della proteina, dominio catalitico, che si ritiene generino una proteina ipofunzionale, non più in grado di fosforilare i suoi bersagli.

Recentemente è stato dimostrato presso l'Università Insubria e altri laboratori che CDKL5 è una proteina in grado di regolare il funzionamento di altre proteine associate ai microtubuli (MAPs). I microtubuli sono strutture altamente specializzate che costituiscono lo scheletro delle nostre cellule e servono per il loro

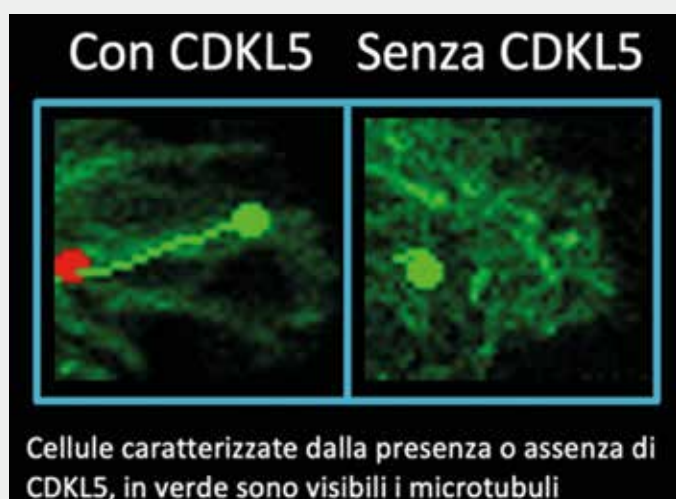
funzionamento. Grazie a questa sua capacità di regolare i microtubuli, CDKL5 ha la capacità di controllare il trasporto di varie molecole all'interno nei neuroni. Abbiamo, infatti, dimostrato che quando la proteina è assente, il trasporto è alterato; tuttavia, è importante sottolineare che questo tipo di alterazione può essere corretta da specifiche molecole che vanno ad agire sui microtubuli. Queste analisi relative alla perdita dell'espressione di CDKL5 sono state rese possibili grazie all'ausilio di modelli cellulari e animali knock-out per CDKL5, ovvero privi del gene CDKL5 (questi modelli sono rappresentativi del gruppo a di difetti nel gene). Al contrario, le conseguenze dell'espressione di CDKL5 ipofunzionale (difetti nel gene del gruppo b) sono ampiamente sconosciute a causa della scarsità di modelli con mutazioni missenso nel dominio catalitico.

A tale proposito nel nostro laboratorio, insieme alla collaborazione con la prof.ssa Silvia Russo, Istituto Auxologico Italiano (IAI) di Milano) e all'appoggio dell'associazione *CDKL5 insieme verso la cura* (Roma), ci siamo proposti di studiare questo tipo di mutazioni. È in corso la generazione di modelli neuronali (derivanti dal sangue di pazienti CDD) (IAI)

e cellulari (Insubria) che presentano mutazioni nel gene CDKL5. L'utilizzo complementare di questi due modelli ci permetterà di estendere le conoscenze su CDKL5 e indirizzare, in modo più specifico, strategie terapeutiche.



Isabella Barbiero, ricercatrice presso l'Università degli Studi dell'Insubria, da anni di occupa di caratterizzare i meccanismi molecolari che portando all'insorgenza del CDKL5 deficiency disorder. Parte delle sue ricerche sono rivolte all'analisi dei difetti cognitivi legati all'ippocampo; tali studi hanno portando associare il deficit di maturazione delle sinapsi ad un difetto delle dinamiche dei microtubuli. Più recentemente, insieme alla collaborazione con la dott.ssa Silvia Russo, si sta occupando di generare modelli cellulari e neuronali per poter investigare in modo più preciso le conseguenze delle mutazioni patologiche nel gene CDKL5.



Farmaci approvati per terapia genica e futuri sviluppi di linee innovative

Alessandra Renieri, Università di Siena

Comitato per le terapie avanzate CAT

Il Comitato per le terapie avanzate (CAT) è il comitato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) responsabile della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per terapie avanzate (ATMP) e del monitoraggio degli sviluppi scientifici nel settore. Il comitato si riunisce una volta al mese. L'EMA pubblica gli ordini del giorno, i verbali e i resoconti delle riunioni plenarie.

Ruolo del CAT: valutazione dei medicinali per terapia avanzata (ATMP)

La responsabilità principale del comitato è quella di preparare una bozza di parere su ogni domanda di ATMP presentata all'EMA, prima che il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) adotti un parere definitivo sull'autorizzazione all'immis-

sione in commercio del medicinale in questione.

Su richiesta del Direttore esecutivo dell'EMA o della Commissione europea, il CAT può anche redigere un parere su qualsiasi questione scientifica relativa ai medicinali per terapia avanzata (ATMP).

I farmaci per terapie avanzate

I farmaci per terapie avanzate si distinguono in:

i) terapia cellulare; ii) terapia da ingegnerizzazione tissutale; iii) terapia genica che può essere "Ex vivo" o "In vivo" ed è suddivisa nelle categorie:

- "gene adding" = "gene replacement": questo è un tipo di medicinale che funziona trasportando geni nel corpo.

- "gene editing": questo è un tipo di terapia genica che funziona correggendo il gene nativo.

I farmaci per terapia genica da "gene adding" o "gene replacement" in vivo

Il primo farmaco per terapia genica in vivo ad essere approvato è stato voretigene neparvovec o **Luxturna** (nome commerciale) nel 2018. Luxturna è un medicinale per terapia avanzata chiamato "prodotto di terapia genica", utilizzato per trattare adulti e bambini con perdita della vista dovuta a distrofia retinica ereditaria, una rara malattia genetica della retina (la membrana sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio) causata da mutazioni (cambiamenti) nel gene RPE65. RPE65 è responsabile della produzione di un enzima chiamato all-trans retinil isomerasi, necessario per il normale funzionamento delle cellule retiniche e che viene a mancare nella distrofia retinica ereditaria. I pazienti affetti non hanno nessuna copia funzionante del gene. Luxturna è un vettore virale adeno-associato AAV2 che trasporta una copia sana del gene RPE65, che viene iniettata una sola volta nell'occhio, quando i pazienti hanno ancora abbastanza cellule funzionanti nella retina.

Nel 2020 viene autorizzato **Zolgensma**, un medicinale di terapia genica per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale, una grave condizione dei nervi che causa atrofia muscolare e debolezza.

È destinato ai pazienti a cui è stata diagnosticata la SMA di tipo 1 (il tipo più grave) a causa di mutazioni ereditarie che interessano un gene noto come SMN1, che codifica per una proteina essenziale per il normale funzionamento dei nervi che controllano i movimenti muscolari o che hanno fino a 3 copie di un altro gene noto come SMN2. Anche in questo caso i pazienti non hanno nessuna delle 2 copie funzionanti del gene.

Zolgensma viene somministrato una sola volta come infusione (flebo) in vena per circa 1 ora in ospedale, sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dell'atrofia muscolare spinale. Più di recente è stata considerata anche la somministrazione attraverso la puntura lombare.

Il principio attivo di Zolgensma, onasemnogene abeparvovec, contiene



Gennaio 2020, la professoressa Alessandra Renieri con l'allora presidente dell'EMA prof Guido Rasi nel nuovo building di Amsterdam

una copia funzionale di questo gene, veicolato da AAVg. Quando viene iniettato, passa nei nervi da dove fornisce il gene corretto per produrre una quantità sufficiente di proteina e quindi ripristinare la funzione nervosa.

Nel 2021 viene autorizzato **Upstaza**. Upstaza è un medicinale di terapia genica utilizzato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 18 mesi con grave deficit di decarbossilasi dell'aminoacido aromatico L (AADC) con diagnosi geneticamente confermata.

Il deficit di AADC è una malattia ereditaria rara che colpisce il sistema nervoso, provocando sintomi quali ritardi nello sviluppo, tono muscolare debole e incapacità di controllare il movimento degli arti. Anche in questo caso si tratta di malattia autosomica recessiva e i pazienti mancano completamente della proteina enzimatica.

Upstaza contiene eladocagene exuparvec, una versione funzionale del gene AADC all'interno di un virus modificato (vettore virale adeno-associato), deve essere somministrato tramite infusione nel cervello da un medico esperto in chirurgia cerebrale. Dopo l'infusione, il paziente viene sottoposto a scansione cerebrale. Il medico monitorerà il recupero e verificherà eventuali effetti collaterali dell'operazione e del trattamento.

Nel 2022 vengono approvati i 2 farmaci **Roctavian** e **Hemgenix**.

Roctavian è un medicinale per il trattamento dell'emofilia A grave, un disturbo emorragico ereditario causato dalla mancanza di una proteina della coagulazione nota come fattore VIII. È usato negli adulti che non hanno inibitori (anticorpi) contro il fattore VIII e che non hanno anticorpi contro il virus adeno-associato sierotipo 5 (AAV5).

Hemgenix è un medicinale usato per trattare gli adulti affetti da emofilia B grave e moderatamente grave, un disturbo emorragico ereditario causato dalla mancanza del fattore IX (una proteina necessaria per produrre coaguli di sangue per fermare l'emorragia). Viene usato negli adulti che non hanno sviluppato inibitori (proteine prodotte dalle difese naturali dell'organismo) contro il fattore IX. Entrambe le malattie hanno una trasmissione X legata recessiva e i

maschi affetti non hanno la proteina funzionante (perché i maschi hanno una sola X).

I farmaci per terapia genica da "gene editing" ex vivo

Nel 2023 viene approvato il farmaco **Casgevy**.

Casgevy è un medicinale usato per trattare disturbi del sangue noti come beta talassemia e anemia falciforme nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni.

Per la beta talassemia, Casgevy è usato nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue regolari. I pazienti con questa condizione non producono abbastanza emoglobina. Di conseguenza, questi pazienti hanno bassi livelli di emoglobina e necessitano di frequenti trasfusioni di sangue.

Per l'anemia falciforme, Casgevy è usato nei pazienti con malattia grave e crisi dolorose ricorrenti. I pazienti con questa condizione hanno una forma anomala di emoglobina che rende i globuli rossi rigidi e appiccicosi e cambiano da una forma a disco a una a mezzaluna (come una falce). Queste cellule possono bloccare i vasi sanguigni, causando crisi dolorose che colpiscono il torace, l'addome (pancia) e altre parti del corpo.

Casgevy contiene come principio attivo cellule staminali geneticamente modificate (cellule che possono svilupparsi in cellule del sangue) prelevate dal sangue del paziente stesso.

Il medicinale è composto da cellule immature del midollo osseo (ematopoietiche) prelevate dal paziente. Queste cellule vengono modificate per fargli produrre gamma-globina, uno dei componenti dell'emoglobina fetale, che normalmente non viene prodotta oltre un anno dalla nascita. Quando vengono restituite al paziente, ci si aspetta che le cellule modificate producano gamma-globina che a sua volta porterà alla produzione di emoglobina fetale. Ci si aspetta che ciò aumenti la formazione di nuovi globuli rossi e riduca l'anemia.

La modifica delle cellule viene effettuata utilizzando CRISPR-cas9, un enzima combinato con un piccolo pezzo di materiale genetico (RNA) in grado di modificare un gene specifi-

co ed indurre la produzione di gamma-globina.

Il futuro della terapia genica e la Sindrome di Rett

Come si vede dai casi sopra descritti la maggior parte delle terapie autorizzate fino ad ora riguardano malattie recessive (autosomiche o legate all'X) in cui manca un prodotto proteico e in cui non c'è danno da sovradosaggio.

Diverso è il caso di geni come MECP2 in cui il prodotto genico non manca completamente (le bambine Rett hanno già una copia funzionante del gene) e in cui la funzione del gene è molto più complessa perché il gene va a regolare decine e decine di altri geni e lo fa con uno stretto controllo spazio-temporale.

In questi casi la strategia da gene editing per riparo guidato dalla omologia in vivo sembra quella più attrattiva. Infatti, con questa strategia si va a ripristinare il gene nativo.

In generale, dopo gene adding in vivo e dopo gene editing ex vivo, il successivo passo naturale è appunto quello di gene editing in vivo anche per molte altre malattie che, come la Sindrome di Rett, hanno meccanismi più complessi di una semplice mancanza del prodotto proteico.



Alessandra Renieri è professore ordinario di Genetica Medica presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università degli Studi di Siena e Direttore del Laboratorio di Genetica Medica presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. La sua attività di ricerca si focalizza sulla comprensione delle basi molecolari delle malattie genetiche rare e la definizione di possibili approcci terapeutici. Il suo interesse si concentra in particolare sulle malattie che interessano il sistema nervoso centrale, con uno specifico focus sulla Sindrome di Rett classica e le sue varianti.



RSE e ACADIA: insieme per la ricerca

Maria Grazia Donato,
mamma e responsabile rapporti con associazioni estere

Tramite la Rett Syndrome Europe di cui siamo soci, AIRETT sta collaborando con la ACADIA Pharmaceuticals, proprietaria dei diritti della commercializzazione di trofinetide in tutto il mondo, ad un progetto di ricerca sulla Sindrome di Rett.

BACKGROUND E OBIETTIVI

Questo progetto mira ad approfondire la conoscenza della Sindrome di Rett in Europa e ad aumentare la consapevolezza della malattia e di ciò che significa per coloro che vivono con questa condizione. I risultati dello studio supporteranno Acadia nell'identificazione dei bisogni educativi.

I risultati dello studio, resi anonimi, saranno utilizzati per sviluppare una pubblicazione che promuova una maggiore consapevolezza della Sindrome di Rett in Europa e, auspicabilmente, consenta alla comunità scientifica e regolatoria di prendere decisioni più informate in futuro.

METODOLOGIA

Questa ricerca è condotta in 2 fasi:

- **Diari dei caregiver/pazienti:** comprendere in profondità il peso della malattia sulla vita quotidiana, i momenti chiave del percorso del paziente e del caregiver e la relazione e la conversazione con gli operatori sanitari. In questa fase sarà chiesto a 60 caregiver di compilare un diario online per 5 giorni.
- **Interviste qualitative 1 a 1 con i caregiver:** scoprire gli atteggiamenti e le convinzioni dei caregiver, le sfide lungo il percorso del paziente e le loro aspettative sulle opzioni terapeutiche emergenti. In questa fase, 30 caregiver parteciperanno a interviste qualitative di follow-up di 60 minuti per fornire ulteriori motivazioni partendo dalle voci del diario.

PAESI INTERESSATI

Germania, Francia Regno Unito, Italia, Spagna, Paesi Bassi, Danimarca, Polonia.

RISULTATI

Rapporto intermedio sui risultati del diario.
Relazione finale con i risultati delle interviste qualitative.

TEMPISTICHE PRELIMINARI

Metà-fine gennaio 2025: Acquisizione delle voci del diario.
Fine gennaio 2025: Relazione intermedia sui risultati del diario.
Fine gennaio 2025: Sviluppo del materiale per le discussioni qualitative 1 a 1.
Fine febbraio: Relazione finale e presentazione.

Aggiornamenti dal mondo della terapia genica al 03/12/2024

Riassunto di Maria Grazia Donato, mamma e responsabile rapporti con associazioni estere



Aggiornamento terapia

genica e trofinetide

Continuano i trial clinici di terapia genica:

TAYSHA

La TAYSHA sottolinea che non si possono trarre conclusioni da un trial clinico prima che tutti i partecipanti selezionati vengano trattati e valutati per tutta la durata dello studio e che tutti i dati vengano raccolti e analizzati.

Lo studio di terapia genica REVEAL per pazienti Rett, inizialmente partito in Canada alla fine del 2023, si espanderà negli Stati Uniti e nel Regno Unito; è rivolto a pazienti adolescenti/adulte (a partire dai 12 anni in su) e pediatriche (dai 5 agli 8 anni) ed impiega 2 dosaggi (bassa e alta dose) di TSHA-102.

Le pazienti adolescenti/adulte trattate con la bassa dose hanno mostrato, entro 4 settimane dal trattamento, miglioramenti persistenti nel tempo e ci si aspetta lo stesso nelle pazienti pediatriche.

L'alta dose di TSHA-102 è stata ben tollerata senza gravi eventi avversi nelle prime 2 pazienti adolescenti/adulte dopo 20 e 9 settimane

di trattamento, rispettivamente, e nella prima paziente pediatrica dopo 6 settimane; è stata trattata anche la terza paziente adolescente/adulta ed individuata la seconda paziente pediatrica.

I dati clinici delle pazienti finora trattate (con basso e alto dosaggio) sono attesi per la prima metà del 2025.



Inquadra il QR Code per l'articolo integrale

Le prime 4 pazienti trattate hanno mostrato importanti miglioramenti dopo la somministrazione di NGN-401 con bassa dose che è stata ben tollerata anche dalla quinta paziente trattata.

La terza paziente trattata con dosaggio alto ha avuto delle gravi reazioni avverse (correlate al vettore virale) che non è riuscita a superare; la perdita di questa piccola paziente ha indotto la FDA a sospendere immediatamente la parte della sperimentazione con alto dosaggio, permettendo all'Azienda di continuare il trial solo con basso dosaggio.

NEUROGENE

Questo studio di terapia genica, cominciato a giugno 2023, includerà pazienti pediatriche (dai 4 ai 10 anni) negli Stati Uniti, Australia e Regno Unito.



Inquadra il QR Code per l'articolo integrale

World Rett Syndrome Congress: 9° Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett

Il 9° Congresso Mondiale sulla Sindrome di Rett, organizzato dall'Associazione Australiana Sindrome di Rett, si è tenuto dal 2 al 5 ottobre 2024 sulla Gold Coast in Queensland, coinvolgendo 56 relatori da 16 diversi Paesi.

Sono state discusse le ultime notizie riguardo alla ricerca, all'innovazione clinica e ai farmaci; dall'esplorazione degli ultimi progressi nella genetica e nelle neuroscienze, alla condivisione delle migliori pratiche nella gestione clinica e negli interventi terapeutici.



REPORT DALLA 9^A RETT SYNDROME WORLD CONFERENCE

Aglaia Vignoli
Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Milano, ASST GOM
Niguarda, Milano

La 9^a Conferenza internazionale sulla Sindrome di Rett si è svolta a Gold Coast, in Queensland, Australia dal 2 al 5 Ottobre 2024, in una splendida località in riva all'oceano denominata Surfers' Paradise, perché affacciata su una costa di 16 km di spiaggia oceanica.

Il Congresso è stato organizzato dall'associazione Australiana delle famiglie Rett, con il contributo delle altre associazioni che afferiscono all'International Rett Syndrome Foundation (IRSF). Più volte la data del congresso è stata posticipata a causa della pandemia, in quanto inizialmente programmata nel 2020, ma questo ha permesso agli organizzatori di creare un programma ben articolato sia sul piano scientifico per i ricercatori sia per le famiglie.

Le due sessioni (una di base, l'altra clinica), infatti, si sono svolte per lo più parallelamente in modo da permettere un buon confronto in ambito scientifico, ma anche per dare spazio alle famiglie per accedere ai contenuti più o meno nuovi relativi alla diagnosi, ma soprattutto alle terapie e agli strumenti riabilitativi che possono migliorare la qualità di vita delle persone con Sindrome di Rett.

La cerimonia di apertura si è svolta la mattina del 2 ottobre: Claude Buda, presidente della Associazione Australiana Rett, ha ufficialmente dato il benvenuto ai partecipanti, insieme a Jacinta Rome, una ragazza con una forma lieve di Sindrome di Rett.

L'intervento scientifico che ha aperto il congresso è stato tenuto da Margaret Brimble, la farmacologa della Nuova Zelanda che ha scoperto la molecola della trofinetide, analogo sintetico di IGF1, inizialmente pensata per migliorare le condizioni di persone con danno cerebrale post-traumatico, poi impiegata nella Sindrome di Rett, dopo le evidenze di un suo favorevole utilizzo nel modello murino. La professoressa Brimble ha ripercorso la storia della nascita della molecola, l'idea di utilizzarla nella Sindrome di Rett e l'iter di sperimentazione in America fino al raggiungimento dell'approvazione da parte dell'ente regolatorio americano (FDA) a marzo 2023.

Successivamente, il professor Alan Percy (USA) ha raccontato la storia della Sindrome di Rett attraverso i medici e gli scienziati che ne hanno descritto gli aspetti clinici (Andreas Rett, Bengt Hagberg, Folker Hanefeld), o coloro che ne hanno studiato le basi genetiche e biologiche (Adrian Bird). Il professor Percy ha sottolineato l'importanza di conoscere il decorso e la storia naturale della malattia, e ha ricordato che negli ultimi anni ci sono stati diversi trials clinici su farmaci potenzialmente utili per le perso-

ne con Sindrome di Rett (Sarizotan, Trofinetide, Blecasermina) e ora sono allo studio anche terapie geniche. L'obiettivo futuro è quello di estendere l'utilizzo delle terapie utili in tutto il mondo.

Il professor Tim Benke (USA) ha poi descritto le caratteristiche cliniche distintive delle forme tipiche e atipiche della Sindrome di Rett, partendo dalle domande che più frequentemente pongono i genitori al momento della diagnosi e dalle questioni relative alla gestione delle principali problematiche della sindrome. Dal punto di vista delle famiglie, i genitori chiedono miglioramenti per gli aspetti della comunicazione, per il controllo delle crisi epilettiche, per una miglior autonomia motoria, un sonno più tranquillo e per migliorare gli aspetti della nutrizione e della stipsi.

Il professor Joe Zhou (USA) ha riportato che dal punto di vista biologico c'è ancora tanto da sapere rispetto alle funzioni e all'espressione del gene MECP2, soprattutto in relazione alla progressione della malattia, perché ci sono tante variabili in gioco: diverse mutazioni, diversi tipi di cellule, diversi livelli di proteina MecP2 prodotta ma anche eliminata.

Terminata la sessione introduttiva al Congresso, il palco è stato occupato dai rappresentanti delle Associazioni di tutti i paesi del mondo, che si sono presentati e hanno descritto le attività che ognuno di loro porta avanti nel proprio paese. Molti genitori venivano dall'Europa, ma anche dal Sud America,

Cile, Brasile e Argentina, dall'India e dal Giappone, per il continente africano era presente solo la rappresentante del Sud Africa. La maggior parte delle Associazioni svolge attività di supporto alle famiglie (giornate, weekend o vacanze per le famiglie), o si fa carico di sostenere economicamente le terapie per coloro che non possono permetterselo. Altre attività sono la raccolta fondi a favore della ricerca, le attività di diffusione della conoscenza sulla Sindrome di Rett (per medici e professionisti della riabilitazione), la creazione di registri e database nazionali e internazionali, i progetti a supporto delle pazienti adulte. Molte attività possono essere svolte attraverso internet, ci sono online dei documenti che possono essere condivisi anche nei paesi dove le associazioni sono meno sviluppate.

Per quanto riguarda le sessioni cliniche, si sono susseguite nel corso del congresso diverse relazioni su come affrontare le diverse problematiche della sindrome: dai disturbi del sonno, alle problematiche comportamentali, ai disturbi gastrointestinali. Numerose le sessioni sugli aspetti riabilitativi e sugli strumenti per facilitare la comunicazione delle persone con Sindrome di Rett.

Gli aspetti più innovativi del congresso però sono stati quelli relativi

alle nuove possibilità terapeutiche per la sindrome: da un lato l'introduzione sul mercato americano della Trofinetide, dall'altro i primissimi dati dai trial di terapia genica attualmente in corso negli Stati Uniti e in Canada.

Trofinetide

Per quanto riguarda il farmaco Trofinetide (chiamato DayBue negli Stati Uniti e venduto dalla azienda Acadia), il suo nome chimico è glycyl-L-2-methylprolyl-L-glutamic acid, è ed un analogo di insulin-like growth factor-1 (IGF1). Precedenti studi sul modello murino con mutazioni MECP2 avevano dimostrato che il tripeptide amino-terminale di IGF1, detto anche gliptomato, poteva migliorare significativamente il comportamento animale e aumentare i tassi di sopravvivenza. Tuttavia, il gliptomato ha una scarsa biodisponibilità perché viene rapidamente degradato. La Trofinetide, che è l'analogo sintetico del gliptomato, ha dimostrato maggior resistenza alla degradazione ed è stato testato in studi clinici di fase 2 e 3 con buoni risultati, ottenendo l'approvazione negli Stati Uniti da parte della Food and Drug Administration (FDA) come trattamento per la Sindrome di Rett in pazienti di età superiore ai 2 anni. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi di azione per la Trofinetide, come la

stimolazione della maturazione e della funzione delle sinapsi, il ripristino della morfologia dei dendriti, il signaling neuronale e la sintesi di proteine a livello sinaptico. Inoltre, sembra mostrare attività antiossidante, proteggendo i neuroni dallo stress ossidativo.

Gli studi condotti hanno riguardato pazienti in età pediatrica e adulta, dei quali lo studio LAVENDER, durato 12 settimane, randomizzato, controllato con placebo in soggetti di sesso femminile di età compresa fra 5-20 anni e lo studio DAFFOIL.

I risultati dello studio LAVENDER sono stati un miglioramento significativo delle pazienti trattate con Trofinetide rispetto al gruppo trattato con placebo riguardo il questionario comportamentale Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) score e al questionario Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I).

I miglioramenti al questionario RSBQ sono stati dalle 5 alle 7 volte superiori rispetto al placebo.

Inoltre, Trofinetide ha dimostrato una modificazione significativa rispetto al placebo nelle scale di misurazione delle abilità comunicative, nel Caregiver-rated Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile™ Infant-Toddler Checklist (CSBS-DP-IT) e nel Rett syndrome clinician rating of ability to communicate choices (RTT-COMC).





Dal punto di vista della sicurezza, Trofinetide è risultata tollerabile, nonostante un'alta percentuale di pazienti con vomito e diarrea lieve o moderata, per la quale è necessario apportare degli aggiustamenti alle terapie o gestire questa problematica.

Lo studio DAFFOIL si è focalizzato invece sulle bambine più piccole (2-4 anni), con un disegno di protocollo analogo, ottenendo gli stessi risultati di LAVENDER, soprattutto per gli aspetti di comunicazione, contatto di sguardo e utilizzo delle mani.

Successivamente, sono stati disegnati studi di estensione in aperto, per i soggetti già in trattamento che volessero proseguire l'assunzione del farmaco, questi studi sono LILAC e LILAC-2 che hanno protratto il trattamento rispettivamente per 40 e per 32 settimane.

In questi studi la Trofinetide si è dimostrata efficace nella riduzione dei sintomi della Sindrome di Rett, con miglioramenti nella comunicazione, ingaggio, abilità motorie e senza nuovi effetti collaterali. I genitori si sono dichiarati soddisfatti del trattamento con Trofinetide per le loro figlie.

La FDA approva i farmaci quando il potenziale beneficio per i pazienti supera i rischi. L'approvazione della FDA consente ai farmaci di essere

commercializzati solo negli Stati Uniti. Sono necessarie approvazioni normative separate per poter approvare e commercializzare i farmaci negli altri Paesi.

La terapia genica

L'obiettivo di sviluppare una terapia genica per la Sindrome di Rett è stato preso in considerazione da oltre 15 anni, a partire dagli studi sul modello murino, in cui è stato possibile verificare la riattivazione di un gene MECP2 sotto il controllo di un promotore del tamoxifene, che ha risolto molte delle caratteristiche della RTT. È interessante notare come sia emerso che l'inversione era indipendente dall'età negli studi sugli animali, ovvero se gli animali erano pre-sintomatici o erano animali più anziani con caratteristiche significativamente anomale. Questo risultato ha portato alla creazione di un gene MECP2 sostitutivo nel vettore AAVg per correggere il gene anomalo negli individui con Sindrome di Rett.

Tuttavia, il problema fondamentale della terapia genica nella Sindrome di Rett è che MECP2 è un gene che deve essere strettamente modulato in quanto la sua sovraespressione può portare al noto disturbo da duplicazione di MECP2, con caratteristiche cliniche neurologiche molto gravi. Per prevenire

tale sovraespressione, sono state sviluppate metodologie per limitare l'espressione genica di MECP2 entro un margine di sicurezza che dovrebbero impedire tali conseguenze indesiderate.

Inizialmente sviluppata da AveXis (successivamente acquisita da Novartis), questa piattaforma ha dimostrato una buona espressione del vettore di trasmissione genica AAV negli animali, compresi i primati non umani, e ha portato alla sperimentazione clinica iniziale della terapia genica nella Sindrome di Rett (NCT03633058). Tuttavia, per ragioni indipendenti, Novartis ha scelto di interrompere questo programma. Successivamente, il modello di sostituzione genica è stato elaborato separatamente da Taysha Gene Therapies a Dallas e Neurogene a New York. Steven Gray (Taysha Gene Therapies) e Stuart Cobb (Neurogene) sono stati fortemente coinvolti nello sviluppo delle metodologie iniziali in AveXis e stanno attualmente conducendo queste due sperimentazioni cliniche.

Taysha 102 (TSHA-102)

Verso la fine del 2022, Taysha Gene Therapies ha attivato il suo trial clinico sulla sostituzione genica nelle persone adolescenti e adulte con Sindrome di Rett in Canada (NCT05606614). Più di recente, un trial clinico separato è stato attivato per l'età pediatrica negli Stati Uniti (NCT06152237).

Questi studi sono denominati REVEAL. Il primo studio è stato avviato in Canada come studio di fase 1/2, in aperto, con dosi crescenti di TSHA-102. Questo studio, con un arruolamento stimato di 18 partecipanti, è limitato alle pazienti di età maggiore ai 12 anni affette da Sindrome di Rett classica e i cui genitori hanno acconsentito a far ricevere loro sangue o emoderivati, se necessario. L'agente è un vettore AAVg (scAAVg) ricombinante, non replicante e autocomplementare, che trasporta un gene miniMECP2 e un regolatore (miRARE) per limitare la sovraespressione del miniMECP2 somministrato tramite

virus. Si tratta di una somministrazione singola e unica del prodotto minigene. La modalità di ingresso avviene tramite puntura lombare.

Le valutazioni di esiti primari sono: eventi avversi/eventi avversi gravi, il CGI-I, la versione revisionata della valutazione comportamentale motoria (R-MBA), la scala della funzionalità della mano nella Sindrome di Rett (RSHFS), il CGI-S, la frequenza delle crisi, il comportamento adattivo (Vineland-3) e l'EEG quantitativo con risposte evocate visive e uditive.

Il primo trattamento iniziale è stato somministrato nel 2023. Sono state reclutate due pazienti a cui è stato somministrato il dosaggio minimo e due a dosaggio crescente. I dati sono riservati, usciranno ufficialmente nel 2025. Al momento non riferiscono eventi avversi severi e registrano effetti positivi in termini di motricità, aspetti comunicativi, una riduzione delle problematiche del respiro e delle crisi epilettiche.

Successivamente, Taysha ha ottenuto l'approvazione per NCT061522237, lo studio pediatrico REVEAL, per studiare bambine di età compresa tra 5 e 8 anni negli Stati Uniti (la sperimentazione pediatrica potrebbe estendersi a bambine di età compresa tra 3 e 8 anni). Sono richieste vaccinazioni aggiornate almeno 42 giorni prima dell'ingresso nella sperimentazione. Viene dichiarato lo stesso requisito riguardante l'approvazione dei genitori per i soggetti che ricevono sangue o emoderivati.

Come per la sperimentazione nelle pazienti più grandi, si tratta di un trial clinico di fase 1/2 in aperto che prevede una singola e unica somministrazione del minigene.

Saranno sperimentati due livelli di dose in sequenza su soggetti distinti a seconda dell'esito del primo livello di dose.

Le valutazioni di esiti primari sono quasi le stesse dello studio sugli adulti, fatta eccezione per l'esclusione della scala della funzionalità della mano. Secondo un recente comunicato stampa, il primo soggetto ha iniziato il trattamento alla

fine del 2023 e ora sono stati arruolati tre soggetti, due a dosaggio minimo, una a dosaggio aumentato. Anche per le pazienti in età pediatrica non si sono verificati eventi avversi importanti e si sono registrati dei miglioramenti.

Neurogene

Nel 2023, Neurogene ha attivato un trial clinico (NCT05898620) in diversi paesi, Stati Uniti, Canada e Regno Unito. Questo studio, NGN-401, è stato approvato per bambine di età compresa tra 4 e 10 anni. Si tratta di uno studio di fase 1/2 di sicurezza, tollerabilità ed efficacia in aperto che utilizza il vettore AAV9 con una propria tecnologia di regolazione del transgene (EXACT). In questo studio, il gene MECP2 è a lunghezza intera, progettato per fornire livelli terapeutici senza sovraespressione e veicolato in un'unica e singola somministrazione. In questo studio, la modalità di trattamento è tramite la via di somministrazione intracerebroventricolare (ICV).

Sono previsti due livelli di dose con approvazione per la dose più alta a seconda dell'esito nel gruppo con dose più bassa. Le valutazioni di esiti primari sono: eventi avversi emergenti dal trattamento, eventi avversi gravi, eventi avversi, anomalie cliniche di laboratorio e qualsiasi cambiamento nell'esame fisico e neurologico.

Il primo trattamento è iniziato nel 2023, da allora sono state reclutate 3 pazienti a cui è stato somministrato basso dosaggio e una paziente con alto dosaggio: nessun evento avverso segnalato. Non stati riportati dati relativi all'efficacia in sede congressuale.

Per entrambi gli studi si sottolinea che al momento gli studi sono stati approvati esclusivamente in Canada, Stati Uniti e Regno Unito.

Data la complessità del trattamento e la necessità di attuare una terapia immunosoppressiva per favorire la piena efficacia della terapia genica, qualora si possa estendere ad altri paesi questa possibilità terapeuti-

ca, sarà necessariamente limitata a centri che hanno esperienza in altre terapie geniche.

L'ultima giornata del convegno è stata dedicata alle esperienze delle famiglie che hanno una figlia con la Sindrome di Rett, quindi, alcune mamme hanno raccontato la loro storia, Jacinta ha parlato della sua vita con la Sindrome di Rett e i fratelli e sorelle di alcune ragazze hanno risposto ad alcune domande. È stato un momento molto emozionante e anche divertente.

La sessione conclusiva del congresso ha fatto il punto sulle necessità attuali della ricerca e della terapia per le persone con la Sindrome di Rett. Di fondamentale importanza sono i registri di malattia nazionali e internazionali, è necessario mettere a punto degli indicatori biologici per valutare meglio l'efficacia delle terapie e nuovi modelli sperimentali per verificare l'efficacia dei farmaci.

Per quanto riguarda le terapie attualmente approvate per la Sindrome di Rett, occorre accelerare il processo di registrazione dei farmaci a livello globale in modo che in tutti i paesi si possa avere accesso alle cure. ■



Aglaia Vignoli, Ricercatore in Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli Studi di Milano, lavora all'ASST Santi Paolo Carlo di Milano. Dal 2006 è referente del Servizio che si occupa delle pazienti con sindrome di Rett, ne segue gli aspetti neurologici e svolge attività di coordinamento del team multi-specialistico. Il Centro Rett dell'Ospedale San Paolo fa parte della rete dei Centri Clinici individuati da AIRETT come riferimento per le pazienti sia in età pediatrica che in età adulta.

Tecnologia e Ricerca si incontrano: il Centro Airett nella Teach Valley di Barcellona.

Samantha Giannatiempo,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona - Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

Lo scorso anno, AIRETT (Associazione Italiana Rett) ha ottenuto un riconoscimento di grande prestigio vincendo il concorso **MakeToCare** organizzato da Sanofi grazie al progetto "Amelie". Questo risultato ha offerto a Samantha Giannatiempo e Michela Perina, in rappresentanza dell'intera equipe del Centro Airett Innovazione e Ricerca di Verona, la possibilità di rappresentare l'Associazione in un viaggio alla Tech Valley di Barcellona, un polo internazionale d'avanguardia per l'innovazione e la tecnologia.

Durante il viaggio, il Centro Airett ha avuto l'opportunità di entrare in contatto con diverse realtà d'eccellenza, che spaziano tra centri di ricerca, acceleratori di Startup, ospedali innovativi e fondazioni dedicate all'impatto sociale. Queste organizzazioni condividono un focus comune: utilizzare la tecnologia e l'innovazione per migliorare la qualità della vita delle persone e affrontare sfide sanitarie complesse. La collaborazione con realtà di questo tipo può arricchire il lavoro promosso dal Centro Airett sotto molteplici aspetti:

- **Sviluppo di tecnologie avanzate:** le innovazioni in campi come

la telerabilitazione, l'intelligenza artificiale e la realtà virtuale potrebbero potenziare gli strumenti a disposizione per il supporto delle bambine con Sindrome di Rett e delle loro famiglie.

- **Accesso a reti internazionali:** stabilire legami con organizzazioni globali offre ad AIRETT la possibilità di condividere esperienze e soluzioni, accelerando il trasferimento di conoscenze e buone pratiche.
- **Opportunità di co-creazione:** collaborare con Startup e istituti di ricerca consente di sviluppare progetti congiunti, unendo l'expertise dell'associazione con le competenze tecnologiche e scientifiche di questi partner.

Questa esperienza ha rafforzato il ruolo di AIRETT con il suo Centro di Ricerca come promotrice di soluzioni innovative per la Sindrome di Rett. Il confronto con realtà internazionali ha offerto nuove prospettive e strumenti che possono migliorare il sostegno alle bambine e alle loro famiglie, oltre a rendere l'associazione un punto di riferimento nel panorama dell'innovazione sanitaria.

Il successo del progetto Amelie e il viaggio alla Tech Valley di Barcellona rappresentano non solo un tra-

guardo, ma anche un nuovo inizio, aprendo la strada a collaborazioni che possono trasformare radicalmente l'approccio alla cura e alla riabilitazione. Grazie a queste sinergie, AIRETT può continuare a crescere, portando speranza e innovazione dove ce n'è più bisogno. ■



Airett promuove i suoi progetti a Handimatica

Handimatica è una mostra-convegno nazionale dedicata alle tecnologie digitali per una società inclusiva, ideata e realizzata dalla Fondazione ASPHI Onlus. La tredicesima edizione si è svolta dal 28 al 30 novembre 2024 a Bologna. In questa occasione, AIRETT ha presentato due progetti innovativi ed inclusivi:

- **Amelie: l'amica delle bimbe che dà voce ai loro occhi**
Amelie è una suite innovativa che offre tre funzioni principali: comunicazione tramite tabelle personalizzate, potenziamento cognitivo con percorsi strutturati e giochi per stimolare la comunicazione.
- **Apprendere in un altro mo(n)do**
Un progetto pilota che utilizza una stanza virtuale per migliorare l'apprendimento attraverso esperienze immersive e personalizzate. Il progetto ha previsto la creazione di un software virtuale per promuovere la motricità dell'arto superiore.



Iniziative a favore di AIRETT

Questa pagina è dedicata ad alcune delle numerose iniziative a sostegno della nostra Associazione. Come sempre vi invitiamo ad inviarci le vostre foto e i vostri pensieri che saremo felici di pubblicare e cogliamo l'occasione per ringraziare tutti i nostri sostenitori.

Grazie a...

Foto del mercatino e pesca di beneficenza a favore di Airett il 03 e 04 agosto 2024 a **Cavareno** in onore della festa della Charta della Regola Trento.



Grazie al **"Gruppo teatro ragazzi di Tuenno"** che ha messo in scena due opere teatrali: "Gobbo il re storta la regina" e "I capelli del diavolo".

A loro, i ragazzi e le ragazze guidate dal regista Ivan Concini, il nostro GRAZIE per aver scelto di devolvere il ricavato della serata ad AIRETT.



SPORT FOR AIRETT

"Giornata straordinaria con tanta partecipazione e anche una mattina iniziata fredda e nuvolosa si trasforma e il sole torna a risplendere in cielo. Un sentito ringraziamento all'**Orsa Iseo 1946**, ai suoi dirigenti, agli amici Adriano Franzoni, Lionello Drera e Giancarlo Magli e agli amici della palestra FAK per avere organizzato questa giornata di sensibilizzazione e di supporto alle iniziative di AIRETT. Un sentito ringraziamento anche all'amministrazione comunale di Iseo per avere patrocinato questo evento e per la presenza dei suoi assessori Marini e Premoli.

Domenica sono passati allo stadio De Rossi di Iseo molti testimonial e tanta gente che ha mostrato grande partecipazione e coinvolgimento. Guest Star della giornata le guerriere Sofia e Liliana, quest'ultima arrivata a Iseo in modo inaspettato".

GRAZIE DA TUTTA AIRETT!

Lavorare con entusiasmo, spirito di squadra e impegno comune è già gratificante, ma se a questo si aggiunge la generosità e l'attenzione a chi vive una malattia rara per sostenere la ricerca di una cura, allora diventa qualcosa di unico

Grazie per questa bellissima foto della nostra principessa guerriera MICHELA con la sua famiglia e grazie alla **PANDINI ELETTRICISTI SRL** per aver contribuito alla Ricerca acquistando le nostre uova di Pasqua.



PER LE BAMBINE DAGLI OCCHI BELLI LA PASQUA È PIÙ DOLCE CON IL SUPPORTO DELL'ORSA D'ISEO

Quello tra sport e solidarietà è un binomio vincente fin dalla notte dei tempi, e per le società del nostro territorio ogni occasione è buona per provare a creare una nuova cultura sportiva.

Tra le tante società che sostengono il sociale o che hanno "adottato" le associazioni, troviamo l'**Orsa Iseo 1946** che da qualche anno ha in AIRETT - ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DI RETT lo sponsor etico.



RITORNA RITRATTI DI DONNE:

27 grandi donne raccontate attraverso gli episodi più importanti della loro vita.

È uscito per Morellini Ed il 26 aprile la raccolta di racconti "Ritratti di donne 2", curata da Sara Rattaro a cui hanno partecipato 27 autrici emergenti.

L'equivalente dei diritti d'autore sarà devoluto ad Airett che da più di 30 anni, finanzia la ricerca sulla Sindrome di Rett.

Un grazie speciale a **Sara Rattaro Morellini Ed. e a tutte le autrici di entrambe le antologie** da tutte le nostre Bimbe dagli occhi belli.

Per acquistare il libro
www.airett.it/ritratti-di-donne-2/



Un appuntamento pieno di emozioni, con un ricordo speciale e una speranza che non muore. **I Punto Nemo, AIRETT - ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DI RETT, le autrici di Ritratti di donne** (curato da Sara Rattaro, edito da Morellini Ed), **le Readers on the Storm, Stefania Gallana, insieme a Brucine** nella splendida sala affrescata di Villa Roberti per raccontarvi di donne straordinarie, abbracciarvi con la musica ed emozionarvi con la voce e le parole. **Sergio Trapanno** ha fatto una magia. **Lietta Traversi** siamo rimasti incantati dalla tua voce.



Anche quest'anno un immenso grazie a **Luigi Basilico**, ad **Alfonso Citro** e a tutte le squadre che partecipano al torneo e ci sostengono. GRAZIE da Airett e dalle nostre Principesse Guerriere.

Il 29 luglio in Piazza Nuova a **Nu- mana**, abbiamo presentato le Antologie di racconti: Ritratti di donne e Ritratti di donne 2 ideate e curate da Sara Rattaro, edite da Morellini editore.

Oltre ad alcune autrici è stato con noi **Enzo Iacchetti**, affezionato testimonial Airett e il **sindaco di Nu- mana Gianluigi Tombolini**. Una serata per Airett... per le nostre Principesse Guerriere.

**21 SETTEMBRE**

...proseguono le serate di promozione del libro **"Di pugni e di Cuore"** donato all'Airett da **Adriano Franzoni**. Sempre presente **Lionello Drea** per descrivere le attività di Airett e del centro di Verona. Grazie per il vostro costante impegno.

Grazie alla nostra principessa guerriera Sofia.

Un ringraziamento alla famiglia della piccola Sara, per il bellissimo banchetto fatto a **Valdagno** in promozione di Airett.



EUROTORNEO CALCIO A 5

PALAFERROLI
Via Orta 31047 San Ermete (VI)

DATE **6-7 LUGLIO**

Al torneo saranno presenti due squadre provenienti dal Belgio

Il ricavato della manifestazione verrà devoluto a **AIRETT**

QUOTA ISCRIZIONE **€ 150,00**

INFO ISCRIZIONE associazione@airett.it

Gigi 3395607574 - Alfonso 3357962600

Comune di Casalmondo **AIRETT** ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDROME DI RETT

Sabato 21 settembre 2024 • ore 20,30
Corteo Castello - via Castello - Casalmondo (MN)

LA STORIA DI NATALE VEZZOLI

Di Pugno e di Cuore
L'uomo, la donna, il campione
Un libro scritto da **Adriano Franzoni**, a sostegno dell'**AIRETT**

Presentato al Senato della Repubblica nel 2022

Con l'apporto del libro **ADRIANO FRANZONI**
e il patrocinio **NATALE VEZZOLI**

Saranno presenti:
• **LIONELLO DREA** Rappresentante dell'AIRETT
• **LA FAMIGLIA DI VITTORIA** di Ronchiè

Sulla occasione, grazie per una serata interamente dedicata ai quali il libro, con una piccola donazione, oltre il libro e sostenere l'AIRETT

Tutti i proventi del libro saranno devoluti all'Associazione

Per il 4° anno consecutivo si è svolta a **Soresina** presso il bocciodromo, la gara di bocce per Airett. L'evento ideato e organizzato da Franco Motti tramite la **bocciofila Tranquillo asd** di Soresina che in occasione ricorda il caro amico Cesare Ciboldi. I giocatori professionisti affiancano nel gioco di coppia "giocatori" inesperti. Quest'anno (visto l'aumento dei partecipanti) l'evento si è tenuto il venerdì col gioco di coppia "lei e lui" e il sabato con il gioco sempre di coppia "u-n gram e u-n bon" (uno non capace e uno bravo). Entrambe le serate si sono concluse con le premiazioni dei vincitori e un ricco rinfresco e con la presentazione al pubblico di Airett.

Il nostro ringraziamento va alla **famiglia Lazzari** e al **sig. Motti** per l'organizzazione dell'evento.



Ringraziamo la **Sig.ra Mina** del negozio **Camiceria Orio** e i suoi clienti per aver pensato a noi nel periodo di Natale con una donazione.

Cogliamo l'occasione per ringraziare anche tutte le famiglie, amici e parenti che anche quest'anno hanno contribuito alla Campagna Natalizia.



Un immenso grazie, anche per quest'anno, ad **OHANA GROUP** che ha messo in scena **"Un Natale da favola"** presso il teatro di Este, decidendo di dedicare parte del ricavato ad AIRETT e a tutte le bambine dagli occhi belli!



Il 02/10 l'**Istituto comprensivo di Saponara (ME)**, dopo averli acquistati, ha consegnato alla piccola Veronica il puntatore oculare e un notebook per effettuare le lezioni con l'app Amelie e sfruttare al meglio il progetto scuola interattiva Airett.

Come famiglia Rett, avevamo il desiderio di ringraziare la Direttrice del comprensivo Emilia Arena, le insegnanti e le figure professionali che con amore si sono e si stanno prodigando per la nostra principessa.

Grazie, famiglia Amato

Un ringraziamento a **Sabrina e Daniele** che per il loro matrimonio hanno scelto di fare una donazione ad Airett con le pergamene solidali. Un sincero augurio per una felice vita insieme!



In ricordo di una persona speciale

"Nonnina mia, so che sei sempre al mio fianco!"
Simona De Luca



A mia sorella FAUSTA

Ho parlato di te.
Ho parlato di te ogni volta che me ne si presentava l'occasione.

Ho parlato anche di quella malattia rara molto strana la Sindrome di Rett, che ti ha resa tanto speciale in tutti questi anni.

Quel "mostro", chiamiamolo così, che ti toglie tanto, ti toglie la possibilità di "vivere".

Ho parlato della tua forza, di quanto fossi brava a lottare, di quanto fossimo sempre sorpresi della tua voglia di restare così tanto aggrappata alla vita.

Ho parlato di quanto, tutti, chiunque ti avesse conosciuta, anche per pochi minuti, si innamorasse del tuo viso, della tua piccola allegria, di quella che ti scalda il cuore.

Di tutte quelle volte che ci hai fatto prendere un bello spavento, ma puntualmente ci guardavi con un sorriso, per prenderci in giro.

Era proprio il tuo sorriso a migliorarmi le giornate ad ogni mio ritorno da scuola.

Ci hai insegnato più di quanto una famiglia possa imparare nell'arco della propria vita, e tutto questo cara Tata, lo dobbiamo a te.

Dobbiamo a te la forza di mamma e il coraggio di papà.

Dobbiamo a te, l'averci insegnato il significato della parola "speciale", per quella sensibilità che non si impara sui libri.

Continuerò a parlare di te, ogni giorno. Continuerò a raccontare che fortuna è stata averti con noi.

Racconterò tutto ciò che mi hai insegnato, tutto ciò che ogni giorno mi hai lasciato.

Cara Tata, sei stata il regalo più bello che potessi ricevere, e rimarrai la cosa più bella, tra tutte le cose belle a cui non ho saputo dare una spiegazione.



Grazie a parenti e conoscenti di Agnese Pizzolli, nonna dell'amata nipote Sofia Moratti, che hanno voluto sostenere l'associazione in sua memoria.



In ricordo di Ceccato Graziella nonna di Polato Martina

Cara nonna Graziella, grazie per tutto l'amore che ci hai donato, e seppur sei in cielo sarai sempre con noi.

Anna e Martina



Celebriamo l'Amore con te Valentina, perché la morte perda la sua carica di Dolore attraverso l'abbraccio di tutti i nostri cuori.

Con te, qui e lassù.

Perché l'Amore resta, più forte di tutto.



ELENA SCANFERLA

Sei diventata una stella, dolce Elena. Il cielo ora è più prezioso e noi un po' più soli senza di te. Maria e Eugenio siete nel cuore di Airett...





Responsabili regionali

ELENCO DEI REFERENTI AIRETT IN OGNI REGIONE

COMUNICAZIONI TRA ASSOCIATI

Per rendere più agili ed efficaci i contatti all'interno dell'associazione, il nuovo Direttivo ha riorganizzato la comunicazione interna. In osservanza di quanto previsto dal regolamento privacy e previo consenso degli associati, Airett ha creato Gruppi Whatsapp anche interregionali. In questo modo la comunicazione sarà più snella e immediata. Esperienze pregresse tra i nostri associati, hanno evidenziato che il gruppo risulta un utile luogo di scambio tra le famiglie, per confronti su esperienze, scambi d informazioni di interesse comune, e buone pratiche.

REFERENTE UNICA PER TUTTE LE REGIONI: ROSANNA TREVISAN

Per contatti: rosanna.trevisan@gmail.com – Cell.: 348 7648685

ABRUZZO

Coordinatore per le famiglie:

Sabine Mastronardi

338 2547071

BASILICATA

Coordinatori per le famiglie:

Vito Tricarico

340 9648134

Antonella Alagia

371 3060677

EMILIA ROMAGNA E MARCHE

Coordinatore per le famiglie:

Silvia Giambi

347 3716208

LAZIO

Coordinatore per le famiglie:

Katerina Bobyrava

347 5294638

LIGURIA

Coordinatore per le famiglie:

G. Carlo Dughera

348 7304688

MOLISE

Coordinatore per le famiglie:

Simona Tucci

327 8303461

PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Coordinatore per le famiglie:

Enrica Passerini

349 0962815 (ore serali)

SICILIA

Coordinatore per le famiglie:

Mariella Costanza Tarallo

342 3882651

TRENTINO ALTO ADIGE

Coordinatori per le famiglie:

Marisa Grandi e Erido Moratti

046 3450622

VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA

Coordinatore per le famiglie:

Rosanna Trevisan

348 7648685

TOSCANA E UMBRIA

Coordinatore per le famiglie:

Mirko Brogioni

389 9879129

LOMBARDIA










Coordinatore per le famiglie:

Eleonora Gallo

338 8870590



Il Consiglio Direttivo e l'organo di controllo AIRett

CONSIGLIO DIRETTIVO		
Responsabile	Attività	Recapiti
 <p>Cristiana Mantovani (Presidente AIRett)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Attività di Pubbliche Relazioni e di comunicazione istituzionale; • Attività di media relation e gestione dei social media; • Adempimenti in materia di tutela e protezione dei dati personali; • Responsabile della sicurezza; • Responsabile dei contratti e delle buste paga dei dipendenti; • Responsabile campagne 5x1000; • Responsabile newsletter e Vivirett; • Supervisione alle attività amministrative delegate al dott. Vincentini Michele. 	<p>presidente@airett.it 327 6232115</p>
 <p>Lara Begnoni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Affiancamento nella raccolta fondi natalizie e pasquali a Rosanna Trevisan, supporto al Presidente alla campagna 5x1000. 	<p>lbegnoni82@gmail.com 349 0738442</p>
 <p>Mirko Brogioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traduzioni per le attività associative; • Affiancamento e supporto al Presidente; • Tenuta libri associativi, verbali riunioni del CD e dell'Assemblea. 	<p>mirbrogio@gmail.com 389 9879129</p>
 <p>Emanuele Mucignato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabile magazzino; • Contabilità magazzino. 	<p>emanuelemucignato@libero.it 348 5901241</p>
 <p>Rosanna Trevisan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabile dei rapporti con gli associati e con i coordinatori regionali delle famiglie; • Responsabile delle campagne raccolte fondi (Pasqua, Natale, 5x1000) con relativa rendicontazione con il supporto di Lara Begnoni; • Supporto al magazzino. 	<p>rosanna.trevisan@gmail.com 348 7648685</p>
INCARICHI ESTERNI AL DIRETTIVO		
 <p>Lucia Dovigo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Direttore Progetti Airett e Centro Airett Verona. 	<p>direttivo@airett.it 339 8336978</p>
 <p>Maria Grazia Donato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabile rapporti con enti, associazioni, aziende all'estero. 	<p>mgdona@hotmail.it 338 1949531</p>
 <p>Katerina Bobyrava</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Responsabili rapporti con Enti, Associazioni e Istituzioni nazionali a nome di e per AIRett condivisi con il presidente e il CD. 	<p>k.bobyrava@gmail.com 324 8634252</p>
ORGANO DI CONTROLLO		
 <p>Roberto Stanghellini</p>		<p>roberto.stanghellini@gruppocastelli.com</p>

Vi invitiamo ad inviare il materiale per la pubblicazione su questa rivista (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione) al seguente indirizzo di posta elettronica: **redazione@airett.it**
oppure all'indirizzo **Centro AIRett Ricerca e Innovazione - Vicolo Volto San Luca 16, 37122 Verona**



I nostri libri

Rosa Angela Fabio, Martina Semino, Samantha Giannatiempo, Michela Perina, Lia Zocca, Emanuela Riccio, Lucia Dovigo e Cristiana Mantovani - CHECKLIST DI ASSESSMENT GLOBALE PER LA SINDROME DI RETT (AGR)

Un libro importante creato da AIRETT e la sua équipe, per supportare professionisti, educatori e caregiver nella valutazione e nel monitoraggio dello sviluppo e dei progressi delle persone con Sindrome di Rett. Include una checklist strutturata, denominata AGR Checklist, che affronta diverse aree di abilità essenziali per comprendere le capacità e le necessità dei pazienti con questa sindrome.

<https://www.airett.it/checklist-di-assessment-globale-per-la-sindrome-di-rett-agr/>



RETT SYNDROME COMMUNICATION GUIDELINES

Funded by rettsyndrome.org and accomplished by a global team of experts - € 10,00 + spese di spedizione

Le Linee guida per le comunicazioni sulla Sindrome di Rett possono aiutare le persone che seguono e interagiscono con le pazienti con la Sindrome di Rett.

Spesso si sottovalutano le capacità comunicative delle persone con Sindrome di Rett che dunque rischiano di essere escluse dalle interazioni scolastiche, di gioco e sociali.

Per risolvere questo problema critico, sono state create le Linee Guida per le comunicazioni sulla Sindrome di Rett che offrono a genitori, caregiver, professionisti della comunicazione, terapisti, educatori - in breve, chiunque interagisca o fornisca assistenza a pazienti con la Sindrome di Rett - l'accesso alle migliori informazioni e strategie per facilitare la comunicazione del bambino.



A cura di Edvige Veneselli e Maria Pintaui - SINDROME DI RETT: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA

Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIReTT)

In occasione del suo Ventennale, l'AIReTT ha invitato i clinici del Comitato Scientifico a realizzare un libretto informativo sull'affezione, con il contributo anche di alcuni Collaboratori, allo scopo di promuovere un avanzamento della presa in carico delle bambine, ragazze, donne con Sindrome di Rett.

Esso è dedicato ai Genitori, soprattutto di soggetti con nuova diagnosi, ai Pediatri di Famiglia, ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti che hanno in cura tali assistite. Ha l'obiettivo di offrire a chi ha in carico il singolo soggetto, indicazioni e suggerimenti da parte di Colleghi che sono di riferimento per più pazienti affette, con esperienze settoriali specifiche e che operano in collaborazione ed in coordinamento interdisciplinare.

Il libro si può richiedere: all'indirizzo e-mail segreteria@airett.it, al numero **339.8336978** o direttamente ai responsabili regionali.

AGENDA AIRETT

Un'agenda giornaliera e perpetua, arricchita di illustrazioni delle nostre principesse, che riescono a parlare con noi attraverso Amélie.

<https://sostienici.airett.it/natale/>



Nicola Savino - LACRIME DI FRAGOLA

Illustrato da Marta Monelli, DD Editore
Offerta libera a partire da 10 € + spese di spedizione

Una favola delicata e divertente come il suo autore che, con l'ironia dei grandi, spiega il mondo ai piccoli con le sue tante differenze e, a volte ingiustizie. Una metafora contro il bullismo, giocata e scritta con intelligenza e ironia.

Chi fosse interessato può acquistare il libro in libreria oppure ordinarlo scrivendo una email a: regali@airett.it



Walter E Kaufmann, Jeffrey L Neul - THE DIAGNOSIS OF RETT SYNDROME

Ebook - <https://www.mackeith.co.uk/shop/rett-syndrome-chapter-1-the-diagnosis-of-rett-syndrome-ebook/>

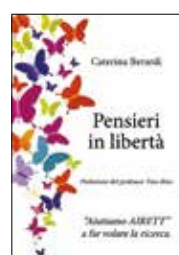
I criteri diagnostici di un disturbo sono le sue caratteristiche distintive, che in molti casi riflettono l'eziologia, la fisiopatologia e l'evoluzione. Questo è il caso della Sindrome di Rett (RTT), con una storia di criteri diagnostici che tracciano la traiettoria della nostra conoscenza sul disturbo. La nostra visione attuale è che la RTT sia un disturbo dello sviluppo neurologico e non degenerativo, nonostante le sue dinamiche temporali che includono periodi di perdita della funzione e, in molti individui, declino delle capacità dopo l'infanzia.

Caterina Berardi - Pensieri in libertà

Offerta libera a partire da € 15

Caterina Berardi, dedica alle "Bimbe dagli occhi Belli" e all'AIReTT un bellissimo libro di poesie.

Per ordini scrivere a: regali@airett.it



Claudio Baglioni - L'INVENZIONE DEL NASO E ALTRE STORIE

Offerta libera a partire da € 15

Claudio Baglioni, dedica alle "Bimbe dagli occhi Belli" e all'AIReTT un'edizione speciale del libro di favole da lui scritto "L'invenzione del naso e altre storie".

Per ordini scrivere a: regali@airett.it



Adriano Franzoni - DI PUGNI E DI CUORE

Offerta libera a partire da € 15

Un libro sulla storia del pugile Natale Vizzoli, pluricampione europeo tra gli anni '70 e '80.

Per ordini scrivere a: regali@airett.it





Centri di riferimento AIRett

Centri con accordi di collaborazione con AIRett ai quali ci si può rivolgere per la PRESA IN CARICO CLINICA

È possibile rivolgersi ai referenti dei centri riportati qui sotto con queste modalità:

- quale modo consigliato, **scrivere una mail** con la richiesta; si avrà una risposta rapida, e comunque entro 2-3 giorni;
 - per chi preferisce, **inviare un messaggio al cellulare**, per essere richiamati al più presto e comunque entro 2-3 giorni
- Per migliorare le comunicazioni, consigliamo di indicare **nella email**:
- la richiesta ed il motivo di essa (ad esempio, in caso di controlli, specificare come è stata l'assistita e quali esami in linea di massima sono opportuni a parere del genitore)
 - nome, cognome e data di nascita della paziente
 - recapito telefonico del richiedente (ed eventuale orario preferenziale).

Nel messaggio è comunque sufficiente indicare il nome del richiedente e della paziente ed il motivo del contatto. Le ulteriori informazioni verranno precisate nel successivo colloquio telefonico.

ISTITUTO GIANNINA GASLINI, GENOVA

UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile
Referente del Centro Dott.ssa Giulia Prato - Email giuliaprato@gaslini.org

OSPEDALE SAN PAOLO, MILANO

Centro Regionale per l'Epilessia - UOC Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini
Referente Dott.ssa Miriam Savini - Email miriam.savini@asst-santipaolocarlo.it - Cell. 334.3049435 (ore 14.30 - 16.00)

OSPEDALE BAMBINO GESÙ, ROMA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dott. Federico Vigevano
Referente del Centro Dott.ssa Maria Beatrice Chiarini - Email mbeatrice.chiarini@opbg.net

POLICLINICO UNIVERSITARIO, MESSINA

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi"- UOC di Neuropsichiatria Infantile
Direttore f.f. Dott.ssa Antonella Gagliano
Referenti del Centro:
Dott.ssa Gabriella Di Rosa - Email gdirosa@unime.it - Cell. 349.7386079

POLICLINICO LE SCOTTE, SIENA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dott. Roberto Canitano
Email r.canitano@ao-siena.toscana.it; canitano@unisi.it - Tel. 0577.586512 - Segreteria 0577.586585 - Cell. 333.4662834

IRCCS "ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS" DI TROINA (EN)

Per prenotazioni visite Dott. Maurizio Elia (Presidente Comitato Scientifico Lega Italiana Contro l'Epilessia - LICE)
Cell 339 1859305 orari 14:30-17:00 - Segreteria 0935 936407

RIFERIMENTI PER VALUTAZIONI MOTORIE E COGNITIVE, PER FORMAZIONI E INFORMAZIONI RIGUARDO LA SINDROME DI RETT E LE ATTIVITÀ ASSOCIATIVE

CENTRO AIRETT RICERCA E INNOVAZIONE

Direttore scientifico Professoressa Rosa Angela Fabio
Email centrorett@airett.it
Tel. 331.7126109

CENTRI PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE

ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO Laboratorio di Genetica Molecolare

Cusano Milanino Milano
Dott.ssa Silvia Russo
Tel. 02.619113038
Email s.russo@auxologico.it

POLICLINICO "LE SCOTTE", SIENA Laboratorio di Genetica medica per la diagnosi molecolare

Prof.ssa Alessandra Renieri
Tel. 0577.233303

L'AIReTT (Associazione Italiana Rett)

L'AIReTT dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello altrettanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine oltre che finanziare mirati progetti di ricerca supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata alla creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), una confederazione che riunisce le associazioni dei diversi paesi e che perseguono uno scopo comune, ovvero promuovere la conoscenza della Sindrome di Rett e gli scambi/collaborazioni tra ricercatori e associazioni di genitori. Promuovono anche convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett. Attraverso la rivista "Vivirett", la newsletter di "Filo Diretto" e tramite il proprio sito, aggiorna le famiglie sulle novità riguardanti la malattia. Inoltre, mette a disposizione degli associati esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitaria/assistenziali/scolastiche.

A Ottobre 2018 a Verona è stato aperto il Centro AIReTT Ricerca e Innovazione.

Per iscriversi ad AIReTT (Associazione Italiana Rett) compilare il form presente sul sito www.airett.it nella sezione Diventa Socio (<https://www.airett.it/adesione-soci/>)

Per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative

- **BONIFICO BANCARIO:**
*intestato ad "AIReTT (Associazione Italiana Rett)"
Unicredit Spa Agenzia Verona Forti IBAN: IT64P0200811770000100878449*
- **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**
C/C n: 10976538 intestato ad "AIReTT Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"
- **PAGAMENTI ONLINE**
Stripe e PayPal

L'abbonamento alla rivista ViviReTT è gratuito per i Soci Genitori e Sostenitori.